

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

## MEDICAL PERSPECTIVES

2014 Том XIX № 2

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія

Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік

Заснований у 1996 році

### Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ  
вул. Дзержинського, 9  
редакція журналу  
"Медичні перспективи"  
ДЗ «Дніпропетровська  
медична академія Міністерства  
охорони здоров'я України»

### Телефон/факс

(056) 370-96-38

### Телефон

(0562) 31-22-78

### E-mail

[medpers@dma.dp.ua](mailto:medpers@dma.dp.ua)

[www.medpers.dsma.dp.ua](http://www.medpers.dsma.dp.ua)

Засновник  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Реєстраційне свідоцтво  
серія КВ №1721 від 24.10.1995р.  
Періодичність – 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»  
(протокол № 11 від 19.06.2014р.)

Постановою президії  
ВАК України 1-05/1 від 10.02.2010р.  
журнал "Медичні перспективи" включено до  
переліку видань, в яких можуть публікуватися  
основні результати дисертаційних робіт

Журнал зареєстровано в міжнародних  
наукометричних базах даних:  
РИНЦ (Russian Science Citation Index),  
ВИНИТИ, Index Copernicus,  
Ulrich's Periodicals Directory,  
в каталогах наукових міжнародних журналів:  
CiteFactor Academic Scientific Journals,  
Medical Journals Links, DRJI

Підписано до друку 18.06.2014р.  
Формат 60x84/8. Друк офсетний.  
Папір офсетний.  
Умовн. друк. арк. 10,0.  
Зам. № 117. Тираж 500 примірників.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

#### Головний редактор

**Г.В. ДЗЯК**

#### Науковий редактор

**Т.О. ПЕРЦЕВА**

**Е.М. Білецька** (відповідальний редактор),  
**О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан**  
(куратор розділу "Профілактична медицина"),  
**О.Є. Лоскутов, О.Г. Родинський**  
(куратор розділу «Теоретична медицина»),  
**Л.В. Усенко** (куратор розділу  
"Клінічна медицина")

#### Склад редакційної ради

**В.В. Абрамов** (Дніпропетровськ),  
**К.М. Амосова** (Київ), **В.О. Бобров** (Київ),  
**І.М. Бондаренко** (Дніпропетровськ),  
**О.З. Бразалук** (Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**  
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),  
**Г.М. Кременчуцький** (Дніпропетровськ),  
**В.Й. Мамчур** (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**  
(Москва), **Радд Полік** (Великобританія),  
**В.О. Потапов** (Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк**  
(Київ), **Ю.М. Степанов** (Дніпропетровськ),  
**В.П. Стусь** (Дніпропетровськ),  
**І.М. Трахтенберг** (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),  
**Тоні Хью Меррі** (Великобританія),  
**М.Г. Шандала** (Москва),  
**Л.Р. Шостакович-Корецька** (Дніпропетровськ),  
**Х.-В. Шпрингорум** (Німеччина),  
**К. Штайнбрюк** (Німеччина),  
**Л.М. Юр'єва** (Дніпропетровськ)

*Літературні редактори* **М.Ю. Сидора,**  
**І.М. Клименко**

*Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет*

**Л.М. Григорчук**

*Макетування та друкування*

виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДЗ "ДМА"

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2014 Том XIX № 2

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

## ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

- Горобець С.В., Горобець О.Ю., Бутенко К.О., Чиж Ю.М.** Біомінералізація магнітних наночастинок бактеріальними симбіонтами людини
- Шаторна В.Ф., Гарець В.І., Білецька Е.М., Онул Н.М., Нефьодова О.О., Островська С.С., Степанов С.В., Діхно Н.І.** Експериментальне дослідження модифікуючого впливу наноаквахелату цитрату золота на ембріотоксичність ацетату свинцю у щурів
- Грицай Д.В., Лебединский А.С., Оченашко О.В., Петренко Ю.А., Петренко А.Ю.** Перспективи лікування анемії клетками фетальної печени, іммобілізованими в макропористих альгинат-желатинових носителях

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Перцева Т.А., Киреева Т.В., Кравченко Н.К.** Епізоди бронхіальної астми при вагітності – зв'язок з вірусною інфекцією і підходи до лікування
- Дзюблик Я.О.** Оптимізація антибактеріальної терапії хворих на негоспітальну пневмонію ІV клінічної групи
- Крутиков С.Н., Криворучченко Ю.Л., Постникова О.Н., Крутикова М.С., Логадирь Т.А.** Тяжкість поразки печінки, характер бактеріємії і бактерицидна активність сироватки крові у хворих на цирроз
- Дыкан И.Н., Грязов А.Б., Андрийченко Е.Г., Земскова О.В., Кручок И.В., Денисенко М.М., Спасиченко И.П.** Безрамочное радиохирургическое лечение множественных метастазов головного мозга
- Белослудцева К.О.** Особливості тяжких негоспітальних пневмоній у ВІЛ-інфікованих хворих
- Чайка В.А.** Сочетанная травма в условиях мирного времени
- Білянський Л.С., Свісенко О.В., Нетеса С.І.** Патогенетичне обґрунтування хірургічного лікування рецидивної пахвинної грижі
- Банакhevich Р.М., Акімова К.Б., Гриценко П.О., Рожнев Є.Ю.** Аналіз результатів дослідження біоптатів слизової піхви у жінок з рецидивом генітального пролапсу
- Волков А.О.** Влияние метода анестезии при операции кесарево сечение на память, восприятие и речь
- Вакулєнко Л.І.** Особливості біоелектричної активності серця у дітей з хронічним пієлонефритом
- Мокія-Сербіна С.О., Чечель В.В.** Стан когнітивної сфери у дітей 5-6-річного віку з аліментарним дефіцитом заліза
- Герасименко О.М.** Роль ад'ювантних засобів при лікуванні хелікобактерної інфекції у дітей

## THEORETICAL MEDICINE

- 4 **Horobets S.V., Horobets O.Yu., Butenko K.O., Chyzh Yu.M.** Biomineralization of magnet nanoparticles with bacterial symbionts of man
- 12 **Shatorna V.F., Garetz V.I., Biletska E.M., Onul N.M., Nefyodova O.O., Ostrovska S.S., Stepanov S.V., Dihno N.I.** Experimental study of modifying influence of nanoaqua-chelate gold citrate on embryotoxicity of lead acetate in rats
- 18 **Gritsay D.V., Lebedinsky A.S., Ochenashko O.V., Petrenko Yu.A., Petrenko A.Yu.** Perspectives of treatment of anemias with cells of fetal liver, immobilized in macroporous alginate-gelatin carriers

## CLINICAL MEDICINE

- 25 **Pertseva T.A., Kireyeva T.V., Kravchenko N.K.** Episodes of asthma during pregnancy – link with a viral infection and treatment approaches
- 32 **Dziublyk Ya.O.** Optimizing antibiotic therapy of group IV community-acquired pneumonia patients
- 39 **Krutikov S.N., Krivorutchchenko Yu.L., Postnikova O.N., Krutikova M.S., Logadir T.A.** The rate of liver impairment, character of bacteremia and serum bactericidal activity in patients with cirrhosis
- 45 **Dikan I.N., Griazov A.B., Andreychenko E.G., Zemskova O.V., Kruchok I.V., Denisenko M.M., Spasichenko I.P.** Frameless stereotaxic radiosurgery for multiple brain metastases
- 53 **Bielosludtseva K.O.** Features of severe community acquired pneumonia in hiv-infected patients
- 60 **Chaika V.A.** Combined trauma in peaceful time
- 64 **Bilianskyi L.S., Svisenko O.V., Netesa S.I.** Pathogenetic substantiation of surgical treatment of recurrent inguinal hernia
- 72 **Banakhevich R.M., Akimova K.B., Gritsenko P.O., Roghnev E.Yu.** Analysis of study results of biopsies of the vagina mucous membrane in women with recurrent genital prolapse
- 78 **Volkov O.O.** Influence of anesthesia techniques of caesarean section on memory, perception and speech
- 85 **Vakulenko L.I.** Features of bioelectrical activity of the heart in children with chronic pyelonephritis
- 92 **Mokiya-Serbina S.A., Chechel V.V.** State of cognitive development in children 5-6 years of age with nutritional iron deficiency
- 97 **Gerasymenko O.N.** Role of adjuvant therapy in the treatment of helicobacter pylori infection in children

# МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2014 Том XIX № 2

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік  
Заснований у 1996 році

**Виклюк І.В., Ожоган З.Р.** Методика діагностики та відновлення кукси зуба із різним ступенем нахилу при дефектах твердих тканин і захворюваннях пародонта

**103 Vyklyuk I.V., Ozhogan Z.R.** Methods of diagnosing and restoring teeth abutments with different degrees of inclination in hard tissue defects and periodontal diseases

**Абатуров О.Є., Степанова Ю.Ю.** Динаміка змін вмісту лактоферину при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку

**108 Abaturov A.E., Stepanova Yu.Yu.** Dynamic of changes of lactoferrin content in rotavirus infection in children of early age

**Спанчінцева О.А.** Післяопераційна фібриляція передсердь

**112 Yepanchintseva O.A.** Postoperative atrial fibrillation

## ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

## PREVENTIVE MEDICINE

**Шапарь А.Г.** Роль екосистеми водосборного басейна р. Дніпр в забезпеченні якості життя і здоров'я населення України

**123 Shapar A.G.** Role of ecosystem of reservoir basin of the Dnieper river for ensuring life standards and population's health in Ukraine

**Белецкая Э.Н., Онул Н.М., Безуб О.В.** Гигиенические аспекты остеотропности свинца как фактора риска кальцийдефицитной патологии у человека (обзор литературы)

**130 Biletska E.M., Onul N.M., Bezub O.V.** Hygienic aspects of lead osteotropy as a risk factor of calcium-deficit pathology in man (literature survey)

**Омельчук С.Т., Алексійчук В.Д.** Морфо-функціональний стан печінки та зміни біохімічних показників крові щурів, які зазнали дії наночастинок сульфиду свинцю у віддалені терміни дослідження

**139 Omelchuk S.T., Aleksiychuk V.D.** Morpho-functional state of the liver and changes of blood biochemical parameters in rats exposed to lead sulfide nanoparticles in the remote terms of research

**Вавріневич О.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Білоус С.В.** Гігієнічна оцінка безпечності об'єктів довкілля та урожаю сільськогосподарських культур при застосуванні фунгіцидів класу анілінопіримідинів

**144 Vavrinevych E.P., Omelchuk S.T., Bardov V.G., Bilous S.V.** Hygienic assessment of safety of environmental objects and agricultural crops in anilopyrimidines fungicides application

**Палій Г.К., Назарчук О.А., Кулаков О.І., Палій В.Г., Назарчук С.А., Палій Д.В., Кордон Ю.В., Гончар О.О.** Обґрунтування застосування антимікробних перев'язувальних матеріалів у хірургії

**152 Paliy G.K., Nazarchuk O.A., Kulakov O.I., Paliy V.G., Nazarchuk S.A., Paliy D.V., Kordon Y.V., Gonchar O.O.** Substantiation of antimicrobial dressings use in surgery

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

## SOCIAL MEDICINE

**Гуменюк Г.Л.** Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному та північному регіонах України

**159 Gumenyuk G.L.** Incidence of respiratory tract sarcoidosis in southern and northern regions of Ukraine

УДК 537.621.4:553.061.2:579.262:599.89

**С.В. Горобець,  
О.Ю. Горобець,  
К.О. Бутенко,  
Ю.М. Чиж**

## **БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЯ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК БАКТЕРІАЛЬНИМИ СИМБІОНТАМИ ЛЮДИНИ**

*Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут»  
факультет біотехнології і біотехніки  
кафедра біоінформатики  
(зав. – С.В. Горобець)  
пр. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна  
National technical university of Ukraine  
«Kyiv polytechnical institute»  
Department of biotechnology and biotechnics  
chair of bioinformatics  
Peremogi av., 37, Kiev, 03056, Ukraine  
e-mail: pitbm@ukr.net*

**Ключові слова:** *магнітні наночастинки, біомінералізація, бактерії людини*  
**Key words:** *magnetic nanoparticles, biomineralization, human's bacteria*

**Реферат.** **Биоинформационный анализ бактериальных симбионтов человека.** Горобець С.В., Горобець О.Ю., Бутенко Е.А., Чиж Ю.Н. Проведен биоинформационный анализ бактериальных симбионтов (БС) человека для изучения процесса биоминерализации биогенных магнитных наночастиц (БМН). Для этого в данной работе был осуществлен сравнительный анализ аминокислотных последовательностей белков магнитосомного островка магнитоактивных бактерий (МО МТБ) с белками БС человека с использованием программы "BLAST - online". Установлено, что ряд БС человека могут быть потенциальными продуцентами магнитных наночастиц, что подтверждается экспериментальными работами других авторов. Учитывая полученные результаты, показано, что взаимодействие между опухолевыми клетками и некоторыми штаммами БС человека может происходить за счет сил магнитодипольного взаимодействия, возникающего между эндогенными магнитными наночастицами опухолевых клеток и эндогенными магниточувствительными частицами бактерий.

**Abstract. Biomineralization of magnet nanoparticles with bacterial symbionts of man.** Horobets S.V., Horobets O.Yu., Butenko K.O., Chyzh Yu.M. Bioinformational analysis of human's bacterial symbionts (BS) to study the process of biomineralization of biogenic magnetic nanoparticles (BMN) was conducted. For this purpose in this paper a comparative analysis of amino acid sequences of proteins of magnetosome island of magnetotactic bacteria (MI MTB) with human BS proteins using the program "BLAST-online" was made. A number of human BS may be potential producers of magnetic nanoparticles as evidenced by the experimental work of other authors. Considering obtained results it was shown that the interaction between tumor cells and some strains of human's BS may occur due to the forces of magnetic dipole interaction, occurring between the endogenous magnetic nanoparticles of tumor cells and endogenous magnetosensitive particles of bacteria.

Одним з пріоритетних напрямів фундаментальних і прикладних досліджень у сучасній онкології є створення нових протипухлинних препаратів. Відсутність вибірковості дії відомих препаратів і їх висока загальна токсичність змушує дослідників проводити подальший пошук нових і вдосконалення існуючих ліків, розвивати методи цілеспрямованої доставки лікарських препаратів до пухлин та ін.

Значний науковий інтерес представляють дослідження з магнітокерованої доставки лікарсь-

ких препаратів, інкапсульованих у біосумісне середовище разом з магнітними наночастинками [4]. Останні дозволяють за допомогою зовнішнього магнітного поля дистанційно концентрувати магнітні носії в локальних біологічних структурах при створенні векторних систем доставки ліків у пухлинні клітини [4]. Перспективним у цьому напрямку є використання модифікованих бактеріальних симбіонтів (БС) людини, таких як біфідобактерії, кишкові палички та інші. Крім притаманних симбіонтам людини

властивостей, таких як рухливість, чутливість до антибіотиків, модифіковані БС здатні експресувати терапевтичні білки з протипухлинною активністю [6]. Таким чином, використання БС відкриває нові перспективні стратегії в лікуванні раку [5].

При цьому відомо, що низка анаеробних мікроорганізмів [16], у тому числі БС людини, здатні до біосинтезу ендogenous магнітних наночастинок [15]. Однак переваги використання мікроорганізмів з цими магніточутливими включеннями для лікування раку порівняно з немагнітними штамми на сьогодні не досліджено. Так само, як і генетичний механізм біомінералізації магніточутливих включень симбіонтами людини є відкритим питанням, незважаючи на те, що вже виявлено генетичну основу біомінералізації магнітних наночастинок у магнітотаксисних бактерій (МТБ) [11], досліджено гени так званого магнітосомного острівця (МО МТБ) та їх функціональну класифікацію [7].

Тому мета роботи – виявити генетичну основу механізму біомінералізації магніточутливих включень у БС людини та виявити нових потенційних продуцентів магнітних наночастинок серед штамів БС людини, геноми яких повністю секвеновано. Для цього в роботі здійснено вирівнювання послідовностей амінокислотних залишків білків MamA, MamB, MamE, MamO, MamM МО МТБ, без яких не можлива біомінералізація наночастинок магнетиту, та білків БС людини, геноми яких повністю секвеновано, для виявлення можливих гомологів. Для підтвердження гомології застосовано стандартні методи оцінки статистичної значущості відповідних вирівнювань та проведено порівняння відомих функцій білків MamA, MamB, MamE, MamO, MamM МО МТБ з відомими функціями вирівняних з ними білків БС людини. У зв'язку з поставленою задачею в роботі також показано переваги використання магніточутливих штамів БС людини як векторів для протипухлинної терапії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для встановлення ступеня гомології білків МО МТБ з білками БС у цій роботі було здійснено порівняльний аналіз амінокислотних послідовностей зазначених білків, використовуючи програму „BLAST-online”, і оцінено статистичну значущість вирівнювань білкових послідовностей [10].

У біоінформаційному аналізі процесу біомінералізації біогенних магнітних наночастинок

(БМН) були використані дані з бази даних NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) про повні геноми таких БС: *Lactobacillus (L. fermentum* IFO 3956, *L. plantarum* JDM1, *L. acidophilus* 30SC), *Propionibacterium propionicum* F0230a, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Escherichia coli* 541-15, *Bacteroides* sp. 3\_1\_19, *Peptostreptococcus anaerobius* VPI 4330, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus (B. subtilis* BSn5 та *B. cereus* VD131).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Біогенні кристалічні внутрішньоклітинні магнітні наночастинок*

Проведений біоінформаційний аналіз вирівнювань білків МО МТБ з білками БС людини показав наявність білків, гомологічних до відповідних білків МО МТБ, у таких БС як *Lactobacillus fermentum* IFO 3956, *Bacteroides* sp. 3\_1\_19, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus subtilis* BSn5 та *Bacillus cereus* VD131, *Escherichia coli* 541-15 (табл. 1). У зв'язку з цим про їх потенційну здатність до біомінералізації кристалічних внутрішньоклітинних магнітних наночастинок (у тому числі магнетиту), об'єднаних у ланцюжки, свідчать гомологія та спільні функції білків БС з білками МО МТБ, без яких неможлива біомінералізація кристалічних магнітних наночастинок, а також з білком MamK, який відповідає за формування їх ланцюжків. Також такий висновок підтверджується біоінформаційним аналізом ступеня гомології білків МО МТБ з цілою низкою інших анаеробних мікроорганізмів [8].

Вирівнювання, наведені в таблиці 1, біоінформаційні дослідження робіт [1, 2] та експериментальні дослідження [15, 16] показують, що для біомінералізації БС людини внутрішньоклітинних кристалічних частинок магнетиту, об'єднаних у ланцюжки, обов'язковою є наявність близьких гомологів білків МО МТБ: MamA, MamB, MamE, MamO, MamM та гомологів білка MamK.

*Біогенні внутрішньоклітинні аморфні магніточутливі системи (або включення)*

Проведений біоінформаційний аналіз ступеня гомології білків МО МТБ з білками БС людини показав, що такі БС людини як *Lactobacillus plantarum* JDM1, *Lactobacillus acidophilus* 30SC, *Propionibacterium propionicum* F0230a, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Peptostreptococcus anaerobius* VPI 4330 (табл. 2) потенційно здатні до синтезу аморфних магнітних наночастинок, які мають назву аморфних магніточутливих систем (або включень).

**Порівняння білків МО МТБ та білків БС людини**

Організм	<i>L. fermentum</i> (IFO 3956)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	6e-04	2e-05	6e-10	1e-09	1e-25	5e-11
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	28%	25%	27%	29%	41%	24%
Організм	<i>Bacteroides</i> (sp. 3_1_19)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	1e-07	2e-39	7e-33	6e-15	2e-35	2e-07
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	27%	29%	30%	29%	46%	26%
Організм	<i>Clostridium</i> (E88)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	5e-12	3e-43	2e-37	4e-14	2e-35	6e-14
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	33%	32%	31%	29%	45%	28%
Організм	<i>B. subtilis</i> (BSn5)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	1e-07	4e-45	8e-32	6e-06	5e-33	6e-11
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	25%	33%	31%	25%	39%	25%
Організм	<i>E. coli</i> (541-15)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	3e-06	1e-37	1e-25	9e-11	3e-36	2e-04
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	25%	31%	28%	29%	39%	25%
Організм	<i>B. cereus</i> (VD131)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	2e-05	5e-40	8e-32	3e-06	2e-25	1e-11
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	27%	31%	31%	25%	39%	25%

Вирівнювання, наведені в таблиці 2, біоінформаційні дослідження робіт [1, 2] та експериментальні дослідження [15, 16] показують, що для біомінералізації БС людини аморфних внутрішньоклітинних магніточутливих включень на

основі сполук заліза обов'язковою є наявність близьких гомологів білків МО МТБ: MamB, MamE, MamO, MamM, а для формування ними ланцюжків наявність гомологів білка MamK.

Таблиця 2

Порівняння білків МО МТБ та білків БС людини

Організм	<i>L. plantarum</i> (JDM1)					
Назва білка МО МТБ	MamA	<b>MamB</b>	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0,035	6e-05	4e-07	7e-06	7e-26	5e-12
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	28%	37%	25%	26%	40%	26%
Організм	<i>L. acidophilus</i> (30SC)					
Назва білка МО МТБ	MamA	<b>MamB</b>	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0,002	2e-11	4e-12	3e-06	3e-23	1e-13
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	23%	24%	24%	25%	39%	28%
Організм	<i>Propionibacterium</i> (F0230a)					
Назва білка МО МТБ	MamA	<b>MamB</b>	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0.086	5e-17	6e-21	1e-06	6e-18	0,003
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	39%	27%	25%	25%	37%	27%
Організм	<i>Peptostreptococcus</i> (VPI 4330)					
Назва білка МО МТБ	MamA	<b>MamB</b>	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0.056	7e-14	1e-12	2e-06	5e-26	2e-07
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	31%	27%	30%	24%	41%	25%
Організм	<i>Bifidobacterium</i> (ATCC 15703)					
Назва білка МО МТБ	MamA	<b>MamB</b>	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	-	2e-06	2e-07	2e-11	5e-25	-
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	-	23%	21%	25%	41%	-

Некристалічні магнітні структури не завжди формують ланцюжки [1, 15]. У роботі [15] показано, що в досліджуваних бактеріальних клітинах *Lactobacillus plantarum* VKM В-2209 ці структури були представлені сферичною фор-

мою (іноді утворюючи ланцюжки вздовж довгої осі клітини) при вирощуванні клітин на кров'яному агарі, а при вирощуванні бактерій на синтетичному середовищі з додаванням хелатного заліза утворювались мембрано-

асоційовані включення неправильної форми [15]. Оскільки в базі даних NCBI геном магніточутливого штаму *Lactobacillus plantarum* VKM B-2209 відсутній, то в таблиці 2 та в роботі [15] представлені інші штами *Lactobacillus plantarum*, для яких немає експериментальних даних про здатність до біомінералізації магніточутливих систем.

Проведені в цій роботі дослідження показують, що окремі штами всіх розглянутих мікроорганізмів можуть бути потенційними продуцентами наночастинок магнетиту або магніточутливих наноструктур. Адже всі білки генів MO МТБ, без яких не можлива біомінералізація кристалічних наночастинок магнетиту та аморфних магніточутливих включень, а саме MamB, MamE, MamA, MamK, MamO, MamM, мають високий ступінь гомології з білками БС людини,

що характеризується спільним фолдингом за значенням E-числа відповідних вирівнювань.

Аналіз експериментальних даних [15, 16] та біоінформаційний аналіз у цій роботі та низці попередніх робіт [1, 2], показав, що білок MamA може брати участь у формуванні кристалічної структури магнетиту. У разі відсутності близьких гомологів цього білка в БС людини можливе формування аморфних магніточутливих включень.

Аналіз відомих функцій гомологів білків MO MamB, MamE, MamA, MamO, MamM та MamK у досліджених у цій роботі БС людини показав, що гомологи цих білків мають спільні відомі функції з відповідними білками MO МТБ (табл. 3). При цьому використовувалась інформація про білки MO МТБ та БС людини, яка міститься в базі даних NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>).

Таблиця 3

**Порівняння відомих функцій білків MO МТБ та білків гомологів БС людини**

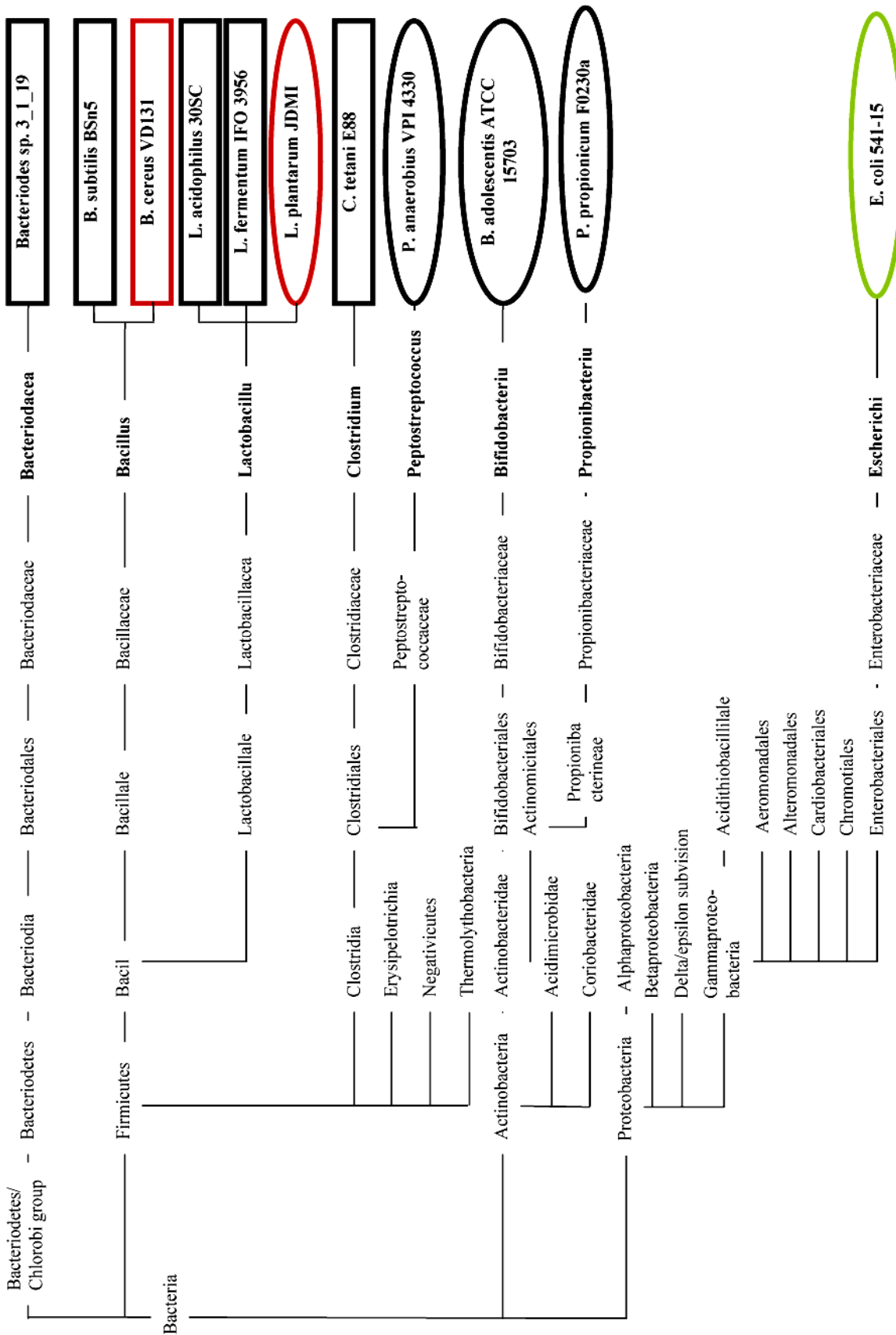
Назва та функції білка MO МТБ	Назва та функції гомологічного білка симбіонтів людини
MamM – транспортер катіонів Co, Zn, Cd.	MMT1 - транспортер катіонів Co, Zn, Cd. Мембранні білки, які підвищують чутливість до двовалентних іонів металів, таких як Co, Zn, Cd. Ці білки є насосами викачки, що видаляють ці іони з клітини.
MamB – транспортер катіонів Co, Zn, Cd.	
MamE – серинова протеаза. PDZ домен трипсиноподібної серинової протеази залучений до відгуку на тепловий шок, функції шаперонів, апоптозу, за впізнавання субстрату і/або його зв'язування.	Trypsin_2 - трипсин-подібна серинова протеаза. Бере участь у процесах, пов'язаних з сигнальною та захисною системою і розвитком клітини. Родина трипсин-подібних серинових протеаз, залучена до відповіді на тепловий шок, системи захисту від деяких бактерій та ін.
MamO – серинова протеаза	
MamA містить домен TPR залучений до функцій білок-білкових взаємодій, функцій шаперонів, клітинного циклу, транскрипції, транспорту білків.	Перед назвою домену дати назву білка БС, який містить цей домен TPR – тетратрикопептид. TPR-домен бере участь у білок-білкових взаємодіях, транспорті білків
MamK – білок муреїнового каркаса клітинної стінки.	MreB_like - білок цитоскелету бактерій, гомолог еукаріотичного актину формує спіральні філаменти, подібні до актинових мікрофіламентів.

*Філогенетичний аналіз*

Для встановлення еволюційного взаємозв'язку між вищезазначеними близькими гомологами білків MO МТБ та БС людини побудовано філогенетичне дерево (рис.), яке показує, які саме штами БС людини потенційно здатні до біомінералізації наночастинок магнетиту або аморфних магніточутливих включень.

Уточнення результатів біоінформаційного аналізу про роль гомологів білків MO МТБ у БС людини в процесі біомінералізації біогенних магнітних наночастинок або магніточутливих структур може бути здійснено за рахунок поповнення баз даних повними геномами БС та появи нових експериментальних даних про штами БС, здатні до такої біомінералізації.





**Вкорінене дерево бактеріальних симбіонтів (БС) людини (потенційні продуценти виділено жирним)**

□ - штами БС, що здатні до синтезу кристалічних наночастинок; ○ - штами БС, що здатні до синтезу магніточутливих включень аморфної природи; ○ - штами БС, в яких біоінформаційний аналіз підтверджується експериментальними даними про біомінералізацію магнітних наночастинок [5]; ○ - штами БС, повні геноми яких відсутні у базі даних, але є експериментальні дані про біомінералізацію магнітних наночастинок [5].

*Взаємодія наночастинок магнетиту та магніточутливих наноструктур з магнітними наночастинами пухлинних клітин*

Відомо, що підвищений рівень наночастинок магнетиту спостерігається у клітинах раку молочної залози, яєчників, яєчка, меланому, менингіоми, гліобластоми, астроцитому, гліому, карциноми Ерліха та метастазуючих пухлин [12, 13].

У роботах [8, 14] показано, що БС людини локалізуються в оточенні пухлинних клітин, які характеризуються гіпоксією. При цьому БС виділяють гідролітичні ферменти, в тому числі протеази й ліпази, для руйнування пухлинних клітин та використання їх як поживного субстрату. При цьому механізм накопичення БС в оточенні пухлинних клітин не є повністю зрозумілим [8, 14]. Виявлення цього механізму є дуже актуальною проблемою, оскільки модифіковані БС використовуються для створення векторних систем доставки ліків у пухлинні клітини [4, 5, 6]. При цьому перспективним може бути використання тих штамів БС, які є продуцентами наночастинок магнетиту або магніточутливих наноструктур у зв'язку з можливістю їх спрямованої доставки із застосуванням зовнішніх магнітних полів.

Отже, якщо магніточутливі штами анаеробних бактерій (тобто такі, що здатні до біосинтезу біогенних магнітних наночастинок), наприклад *Clostridium novyi* NT, використовуються як специфічні протипухлинні вектори, то цілком зрозуміло, що взаємодія між ними та пухлинними клітинами відбувається в тому числі за рахунок сили магнітодипольної взаємодії, що виникає між ендogenousними магнітними наночастинами пухлинних клітин та ендogenousними магніточутливими частинками бактерій. Ця сила має близький порядок величини до сил специфічного зв'язування антиген-антитіло у випадку наявності ланцюжків наночастинок магнетиту в складі векторних систем доставки ліків [3]. Тому її важливо враховувати та використовувати при проектуванні систем для доставки лікарських форм [3]. Оскільки в пухлинних клітинах міститься приблизно в 10 разів більше наночастинок магнетиту, ніж у здорових [12, 13], то сила магнітодипольної взаємодії магнітокерованої лікарської форми з пухлинними клітинами значно більша, ніж зі здоровими, і може фактично розглядатися як додаткова сила специфічного зв'язування БС та пухлинних клітин [3].

## ВИСНОВКИ

1. Методами біоінформатики проведено вирівнювання білків МО МТБ з білками БС людини. Показано, що такі штами БС людини, як *Lactobacillus fermentum* IFO 3956, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Bacteroides* sp. 3\_1\_19, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus subtilis* BSn5 та *Bacillus cereus* VD131 можуть бути потенційними продуцентами внутрішньоклітинних кристалічних наночастинок магнетиту. Встановлено, що такі бактеріальні штами БС людини, як *Lactobacillus plantarum* JDM1, *Lactobacillus acidophilus* 30SC, *Propionibacterium propionicum* F0230a, *Escherichia coli* 541-15, *Peptostreptococcus anaerobius* VPI 4330 можуть бути потенційними продуцентами внутрішньоклітинних аморфних магніточутливих включень на основі сполук заліза.

2. Дослідження показали, що штами БС людини *L. fermentum* IFO 3956, *E. coli* 541-15, *Bacteroides* sp. 3\_1\_19, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus subtilis* BSn5 та *Bacillus cereus* VD131 мають білки – близькі гомологи білків МО МТБ, без яких неможлива біомінералізація магнітних наночастинок, та білка *mamK*, який відповідає за утворення ланцюжка кристалізованого магнетиту, що підтверджується експериментальними [14, 15, 16] та біоінформаційними методами [1, 9].

3. Показано, що штами БС людини *Lactobacillus plantarum* JDM1, *L. acidophilus* 30SC, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Propionibacterium propionicum* F0230a мають білки – близькі гомологи білків *MamB*, *MamE*, *MamO*, *MamM*, *MamK* та не мають близьких гомологів білка *MamA*. На основі експериментальних [8, 15, 16] та біоінформаційних досліджень [1, 9], проведених у цій роботі, висунута гіпотеза, що білок *MamA* та його близькі гомологи в БС людини беруть участь у синтезі (формуванні) кристалічної структури магнітних наночастинок.

4. Показано, що бактеріальні симбіонти людини можуть накопичуватися в злоякісних пухлинних тканинах, у тому числі за рахунок сили магнітодипольної взаємодії, що виникає між ендogenousними магнітними наночастинами пухлинних клітин та ендogenousними магніточутливими наночастинами БС людини.

5. На основі проведених досліджень можна стверджувати, що практично серед всіх розглянутих у цій роботі БС людини є штами, які здатні до біомінералізації внутрішньоклітинних кристалічних магнітних наночастинок або аморфних магніточутливих структур.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біоінформаційний аналіз білків магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій та білків анаеробів / С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, Ю.М. [та ін.] // VIII міжнар. наук.-практ. конф. «Radostim-2012. Мікробні біотехнології: актуальність і майбутнє». – К., 2012. – С. 97-98.
2. Генетична регуляція та фенотиповий прояв властивостей біогенних магнітних наночастинок у магнітотаксисних бактерій і людини / С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, Д.В. Сівенок [та ін.] // Наукові вісті НТУУ «КПІ». – 2012. – №3. – С.18-23.
3. Магнитодипольное взаимодействие эндогенных магнитных наночастиц с магнитолипосомами при целевой доставке лекарств / С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, Ю.Н. Чиж [и др.] // Биофизика. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 488-494.
4. Першина А.Г. Использование магнитных наночастиц в биомедицине / А.Г. Першина, А.Э. Сазонов, И.В. Мильто // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – № 2. – С. 70-78.
5. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy / S. Patyar, R. Joshi, D. Prasad [et al.] // J. Biomed. Science. – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 21-28.
6. Chwanrow K.A. Bacteria as vectors for gene therapy of cancer / K.A. Chwanrow, M.C. Baban, O.G. Deirdre // Bioengineered Bugs. – 2010. – Vol. 1, N 6. – P. 385-394.
7. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle / D. Murat, A. Quinlan, H. Vali [and other] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2010. – Vol. 107, N 12. – P. 5593–5598.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor in a Patient with Neurofibromatosis: Abscess Formation in the Tumor Leading to Bacteremia and Seizure / M. Kitagawaa, T. Kohb, N. Nakagawab [et al.] // Case Rep Gastroenterol. – 2010. – N 4. – P. 435-442.
9. Gorobets S.V. Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms / S.V. Gorobets, O.Yu. Gorobets // J. Functional Materials. – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 18-26.
10. Lesk A.M. Introduction to Bioinformatics / A.M. Lesk. – N.Y.: Oxford University Press, 2008. – 225 p.
11. Lohbe A. Functional Analysis of the Magnetosome Island in *Magnetospirillum gryphiswaldense*: The mamAB Operon Is Sufficient for Magnetite Biomineralization / A. Lohbe, S. Ullrich, E. Katzmann // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 10. – P. 45-51.
12. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue / F. Brem, A. Hirt, M. Winklhofer [et al.] // J. R. Soc. Interface. – 2006. – N 3. – P. 833–841.
13. Magnetic nanostructures in tumour cells / V.F. Chekhun, S.V. Gorobets, O.Yu. Gorobets [et al.] // Res. Bul. National Acad. Sciences Ukraine. – 2011. – N 9. – P. 12-21.
14. Mellaert L. Clostridium spores as anti-tumour Agents / L. Mellaert, S. Barbe, J. Anne // TRENDS Microbiology. – 2006. – Vol. 14, N 4. – P. 190-196.
15. New magnet-sensitive structures in bacterial and archaeal cells / M. Vainshtein, N. Suzina, E. Kudryashova [et al.] // Biology Cell. – 2002. – Vol. 94. – P.29–35.
16. Richard B.F. Biologically induced mineralization by bacteria / B.F. Richard // Reviews Mineralogy Geochemistry. – 2013. – N 54. – P. 95-114.

## REFERENCES

1. Gorobets SV, Gorobets OYu, Chyzh YuM, Dem'yanenko IV. [Bioinformatic analysis of proteins of magnetosome island of magnetotactic bacteria and protein of anaerobes. VIII International scientific conference «Radostim-2012. Microbial biotechnology: current and future»]. Kyiv, 19-22 November 2012;97-98. Ukrainian.
2. Gorobets SV, Gorobets OYu, Sivenok DV, Chyzh YuM. [Genetic regulation and phenotypic manifestations of properties of biogenic magnetic nanoparticles in magnetotaxis bacteria and humans]. Naukovi visti NTUU «KPI». 2012; 3:18-23. Ukrainian.
3. Gorobets SV, Gorobets OYu, Chyzh YuN, Sivenok DV. [Magnetic dipole interaction of endogenous magnetic nanoparticles with magnetoliposomes for targeted drug delivery]. Biophysics. 2013;58:488-494. Ukrainian.
4. Pershina AG, Sazonov AE, Milto IV. [Application of magnetic nanoparticles in biomedicine]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2008;2:70-78. Russian.
5. Patyar S, Joshi R, Prasad D, Prakash A. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. Journal of Biomedical Science. 2010;17:21-1.
6. Chwanrow KA, Baban MC, Deirdre OG. Bacteria as vectors for gene therapy of cancer. Bioengineered Bugs. 2010;1:385-6.
7. Murat D, Quinlan A, Vali H, Komeili A. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:5593–12.
8. Kitagawaa M, Kohb T, Nakagawab N, Kondoa Y, Nishiob M, Ogurob A, Sakakura C. Gastrointestinal Stromal Tumor in a Patient with Neurofibromatosis: Abscess Formation in the Tumor Leading to Bacteremia and Seizure. Case Rep Gastroenterol. 2010; 4: 435–442.
9. Gorobets SV, Gorobets OYu. [Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms]. Journal “Functional Materials”.2012;19:18-26. Ukrainian.
10. Lesk AM. Introduction to Bioinformatics. Oxford University Press. – N.Y.: Published in the United States by Oxford University Press, 2008;225.
11. Lohbe A, Ullrich S, Katzmann E. Functional Analysis of the Magnetosome Island in *Magnetospirillum gryphiswaldense*: The mamAB Operon Is Sufficient for Magnetite Biomineralization. PLoS One. 2011;6:45-51.

12. Brem F, Hirt AM, Winklhofer M, Frei K, Yonekawa Y, Wieser HG, Dobson J. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue. *J. R. Soc. Interface.* 2006;3:833–41.

13. Chekhun VF, Gorobets SV, Gorobets OYu, Demyanenko IV. [Magnetic nanostructures in tumour cells]. *Research bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2011;9:12-21. Ukrainian.

14. Mellaert L, Barbe S, Anne J. Clostridium spores as anti-tumour Agents. *TRENDS in Microbiology.* 2006;14:190-6.

15. Vainshtein M, Suzina N, Kudryashova E, Ariskina E. New magnet-sensitive structures in bacterial and archaeal cells. *Biology of the Cell.* 2002;94:29–35.

16. Richard BF. Biologically Induced Mineralization by Bacteria. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry.* 2013;54:95-114.

Стаття надійшла до редакції  
17.10.2013



УДК 546.59:543.272.82]:661.8...745:612.014.46:591.33-092.9

**В.Ф. Шаторна,**  
**В.І. Гарець,**  
**Е.М. Білецька\*,**  
**Н.М. Онул\*,**  
**О.О. Нефьодова,**  
**С.С. Островська,**  
**С.В. Степанов,**  
**Н.І. Діхно**

### **ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОДИФІКУЮЧОГО ВПЛИВУ НАНОАКВАХЕЛАТУ ЦИТРАТУ ЗОЛОТА НА ЕМБРИОТОКСИЧНІСТЬ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ У ЩУРІВ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки  
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Гарець)  
вул. Севастопольська, 19, Дніпропетровськ, 49027, Україна  
кафедра загальної гігієни\**

*(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)  
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027 Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of Medical Biology, Botany and Pharmacognosy  
Sevastopolskaja str., 19, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine  
e-mail: verashatornaya@yandex.ru  
Department of General Hygiene\*  
Oktyabrskaya sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine  
e-mail: verashatornaya@yandex.ru*

**Ключові слова:** нанометали, цитрат золота, ацетат свинцю, ембріогенез  
**Key words:** nanometals, gold citrate, lead acetate, embryogenesis

**Реферат.** Экспериментальное исследование модифицирующего влияния наноаквахелата цитрата золота на эмбриотоксичность ацетата свинца у крыс. Шаторная В.Ф., Гарец В.И., Белецкая Э.Н.\*, Онул Н.М.\*, Нефедова О.О., Островская С.С., Степанов С.В., Дихно Н.И. Среди современных исследований в области нанобиотехнологий лишь незначительная их часть посвящена исследованию влияния нанометаллов на органы репродуктивной системы и эмбриогенез. При этом если функции отдельных металлов-микроэлементов изучены достаточно хорошо, то физиологическая роль такого ультрамикроэлемента, как золото, все еще

остається малоизученою, особливо в області його взаємодії з іншими металами. В статті представлені результати вивчення комбінованого впливу ацетату свинцю та цитрату золота, отриманого за допомогою нанотехнологій, на ембріональне розвиток лабораторних мишей. Метали вводили перорально щодня в період 19 днів вагітності в дозі 0,05 мг/кг по свинцю та 1,5 мкг/кг по золоту. Вплив досліджуваних речовин оцінювали за інтегральними та специфічними показниками з використанням фізіологічних, морфологічних та кількісних методів аналізу. Встановлено, що ацетат свинцю в дозі 0,05 мг/кг має ембріотоксичний вплив, що проявляється в збільшенні ембріолетальності та зменшенні числа особин в помете. Комбіноване введення цитрату золота та ацетату свинцю послаблює ембріотоксичний вплив останнього, що проявляється в збільшенні кількості жовтих тіл вагітності на 30,4%, збільшенні числа живих ембріонів на 53,3% та зменшенні загальної ембріональної смертності в 2,3 рази.

**Abstract. Experimental study of modifying influence of nanoaqua chelate gold citrate on embryotoxicity of lead acetate in rats.** Shatorna V.F., Garetz V.I., Biletska E.M.\*, Onul N.M.\*, Nefyodova O.O., Ostrovska S.S., Stepanov S.V., Dihno N.I. Among modern investigations in nanobiotechnology, only a small part of them is devoted to the influence of nanometals on reproductive organs and embryogenesis. Thus, if functions of the separate trace metals are studied well enough, the physiological role of such ultramicroelements as gold is still poorly studied especially in the field of its interaction with other metals. The aim of the research was an experimental study of peculiarities of gold aquanocitrate and lead acetate interaction and their impact on rats' embryogenesis under condition of combined administration. There were used solutions of lead acetate and citrate gold in experimental models obtained by aquanotechnology. Solutions of metals and nanometals were injected perorally once a day during 19 days of pregnancy: solution of lead acetate in the dose of 0.05 mg/kg and gold aquanocitrate solution in the dose of 1.5 mg/kg. 3 group - control group. Influence of tested substances was assessed by integral and specific indicators using physiological, morphological and quantitative analysis methods. It was established that lead acetate in the dose of 0.05 mg/kg is characterized by severe embryotoxic effect manifested by total embryonic mortality, and reducing number of live fetuses in the offspring. Combined introduction of gold aquanocitrate and lead acetate weakens embryotoxic effect of lead, manifested by increase of corpora lutea number by 30.4%, increase of offspring number by 53.3% and decrease of fetal mortality by 2.3 times.

Як свідчать дослідження останніх років, у ХХІ столітті прогрес нанонауки значно впливає на розвиток техніки, фізики, хімії, біології, сільськогосподарства, медицини, фармакології, ветеринарії, а також на економічне й соціальне сьогоднішнє. Застосування нанорозмірних речовин для діагностики, профілактики й лікування різних захворювань вже має не тільки медичне, але й соціально-гуманітарне значення, з урахуванням біоетичних аспектів вивчення механізму їх дії, із застосуванням нових токсикологічних принципів, методів і показників [3, 4].

У площині вищезазначеної проблеми забезпечення живих організмів мікроелементами, вивчення їх впливу на процеси росту, розмноження та нормального функціонування органів та систем організму є важливою складовою сучасної медичної науки [8, 11]. Відомо, що окремі метали, зокрема цинк, мідь, хром є есенціальними, вони виконують низку життєво необхідних функцій в організмі у складі металоферментів [1, 7]. У той же час фізіологічна роль таких ультрамікроелементів, як золото та срібло, незважаючи на підвищений інтерес наукової спільноти до них, залишається маловивченою. Здатність золота регулювати експресію протизапальних генів, зв'язувати пероксидні радикали, пригнічувати розвиток злоякісних клітин [3] викликає

інтерес сучасних дослідників. Механізм дії сполук золота до кінця не ясний, проте на цей час відомо, що золото може входити до складу металопротеїнів, взаємодіяти з міддю, може залучатися до процесів зв'язування гормонів у тканинах. Токсичні ефекти золота зазвичай пов'язані з передозуванням або побічними ефектами при застосуванні його солей у терапії ревматоїдних артритів. Останнім часом в медицині для діагностики та лікування захворювань все частіше використовують наноформи золота [4]. При цьому серед учених не вшухають суперечки з приводу їх можливої токсичності і здатності викликати мутації.

Серед сучасних досліджень у сфері нанобіотехнологій зовсім незначна їх частина присвячена вивченню впливу тих чи інших нанометалів на органи репродуктивної системи та ембріогенез [1, 2, 5], більшість досліджень присвячена вивченню біологічних ефектів нанометалів на клітинному рівні [10, 12, 13]. Відомості стосовно ефектів впливу наночастинок золота на ембріон взагалі досить обмежені та суперечливі. У той же час важливою складовою розуміння есенціальної чи токсичної ролі золота є вивчення його антагоністичних та/або синергічних взаємозв'язків з ксенобіотиками, зокрема свинцем, що особливо актуально для промислових областей України [2,

5, 7, 11]. За таких умов дослідження комбінованого впливу золота та свинцю на ембріогенез, визначення особливостей їх взаємодії є важливим аспектом сучасної медицини.

Метою дослідження є експериментальні дослідження особливостей взаємодії аквананодитрату золота та ацетату свинцю, їх впливу на ембріогенез щурів за умови комбінованого введення.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В експериментальних дослідженнях використовували самиць щурів лінії Wistar. Вибір об'єктом дослідження саме цих лабораторних тварин зумовлений низьким рівнем у них спонтанних вад розвитку порівняно з мишами та кролями. Дослідження на тваринах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджуються з Європейською конвенцією про захист експериментальних тварин (Страсбург, 1985).

Перед початком експерименту всі тварини були оглянуті, зважені, враховувався їхній вік, рухова активність та стан шкіри. Під час спостереження лабораторні тварини утримувались у звичайних умовах віварію ДЗ «ДМА».

В експериментальних моделях використовували розчини ацетату свинцю та цитрату золота, отриманого за аквананотехнологією [6]. Цитрати біометалів безпечні, більше того, вони проявляють антиоксидантну і радіопротекторну дію, позитивно впливають на серцево-судинну й імунну системи організму [5]. Цитрат золота отримано за новітньою авторською технологією в науково-дослідному інституті Нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (патент України № 49050. Спосіб Каплуненка-Косінова отримання карбоксилатів з використанням нанотехнології). Моделювання впливу розчинів нанометалів на організм самиці та на ембріогенез у щурів проводили шляхом введення розчинів металів та нанометалів у шлунок через зонд одноразово, в один і той же час, з 1 по 19 день вагітності. Було сформовано 3 групи тварин (всього 24 тварини): 1 група – тварини, яким вводили розчин ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг; 2 група – тварини, яким вводили комбінацію ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг та розчин нанозолота у дозі 1,5 мкг/кг; 3 група - контрольна. Чутливість зародка до токсичної дії речовин залежить від стадії розвитку і строки введення речовини вагітним самкам повинні охоплювати весь період вагітності.

Дослідних тварин виводили з експерименту способом передозування ефірного наркозу після

вилучення матки з ембріонами. Щурят вилучали з матки, перевіряли на тест живі-загиблі, зважували, вимірювали, визначали стать, фотографували та фіксували у 10% розчині формаліну для подальшого гістологічного дослідження. У роботі застосований комплексний підхід з використанням фізіологічних і морфологічних методів дослідження: Фізіологічні методи - контроль приросту маси тіла, визначення строків настання статевого дозрівання самиць, спостереження за статевим циклом (вагінальні мазки на визначення стадії еструсу, кількість жовтих тіл в яєчниках) і статеву поведінкою. Морфологічні методи: макроскопічні (макроскопічний опис органів, органометричні методи) - для вивчення можливих змін на органному рівні та наступні мікроскопічні дослідження. Показниками ембріотоксичності служать: перед- і постімплантаційна ембріональна смертність, морфологічні (анатомічні) вади розвитку та загальна затримка розвитку плодів. Вплив на хід ембріогенезу досліджуваних речовин оцінювали за такими показниками:

#### 1. Загальна ембріональна смертність (ЗСЕ)

$$ЗСЕ = \frac{B-A}{B} \times 100\%, \quad (1)$$

де А – кількість живих плодів;  
В – кількість жовтих тіл вагітності.

#### 2. Передімплантаційна смертність (ПІС)

$$ПІС = \frac{B-(A+B)}{B} \text{ (од.)}, \quad (2)$$

де А – кількість живих плодів;  
Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів;  
В – кількість жовтих тіл вагітності.

#### 3. Постімплантаційна смертність (ПостІС)

$$ПостІС = \frac{B}{A+B} \text{ (од.)}, \quad (3)$$

де А – кількість живих плодів;  
Б – кількість загиблих (резорбованих) плодів.

#### 4. Кількість плодів на 1 самку

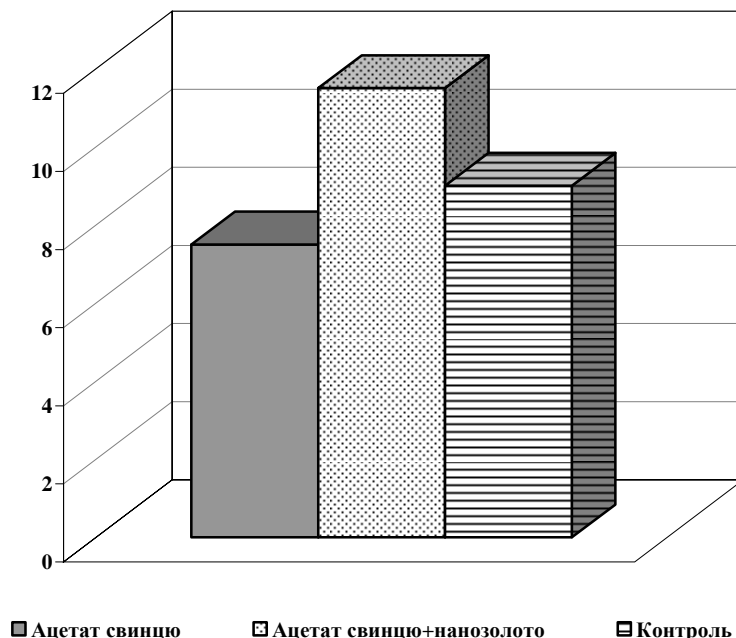
Всі отримані в роботі цифрові дані обробляли комп'ютерними ліцензійними програмами Microsoft Excel, Statistica 10. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняння отриманих результатів у групі впливу ацетату свинцю з показниками контрольної групи виявило пригнічення ембріонального розвитку експериментальних тварин. Відомо, що провідним показником ембріотоксичності будь-якої сполуки є середня кількість ембріонів на 1

самицю, яка в групі, що зазнавала впливу ацетату свинцю, знаходилась на рівні  $7,5 \pm 0,53$ , у той час як у контрольній групі цей показник, за середніми значеннями, становив  $9,0 \pm 0,4$ . Таким

чином, отримані результати свідчать про достовірне зниження кількості живих плодів у посліді на 17% при впливі ацетату свинцю (рис. 1).



**Рис. 1. Кількість живих ембріонів (на 1 самицю) в експериментальних та контрольній групах**

У групі, що отримувала комбінацію ацетату свинцю та цитрату золота, крім того, спостерігається покращення показників ембріонального розвитку не лише порівняно з групою, що отримувала ацетат свинцю ізольовано, але і з показниками контрольної групи. Так, у групі, що отримувала комбінацію цитрат золота-ацетат свинцю, кількість живих плодів на 1 самицю становила  $11,5 \pm 0,93$ , що на 53,3% вище ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою, що отримувала ацетат свинцю ізольовано, та на 27,8% вище ( $p < 0,05$ ) - порівняно з контрольною групою. Така ситуація, ймовірно, пов'язана не лише зі зниженням проявів ембріотоксичності свинцю при комбінованому його введенні з цитратом золота, але і з певною стимулюючою дією останнього на ембріональний розвиток експериментальних тварин.

Збільшення чисельності плодів у посліді самиць, що зазнали комбінованого впливу досліджуваних сполук, порівняно з ізольованим надходженням свинцю, зумовлене змінами показників ембріолетальності та кількості жовтих тіл вагітності. Так, у групі, що отримувала ацетат свинцю, рівень загальної ембріональної смертності становив  $24,05 \pm 1,33\%$ , що у 2,1 разу достовірно вище, ніж у групі контролю –  $11,11 \pm 4,43\%$ .

Однотимчасне введення аквананоцитрату золота та ацетату свинцю призвело до достовірного зниження ембріолетальності у 2,7 разу порівняно із групою, що отримувала ацетат свинцю ізольовано. При цьому виявлено певні відмінності у рівнях до- та постімплантаційної смертності у дослідних групах. Так, встановлено, що доімплантаційна смертність у групі, що зазнавала ізольованого впливу ацетату свинцю, достовірно зросла у 2,3 разу порівняно з показниками контрольної групи і становила  $0,23 \pm 0,06$  од. У той же час у групі, що отримувала комбінацію досліджуваних металів, рівень доімплантаційної смертності практично відповідав показникам інтактних тварин –  $0,11 \pm 0,10$  од. Постімплантаційна смертність у групі впливу ацетату свинцю була дещо вищою, а в групі комбінованого впливу зовсім відсутня порівняно з контрольною групою. Вищенаведене дає можливість припустити, що регуляція чисельності приплоду в умовах тривалого впливу токсичних агентів під час вагітності відбувається переважно в доімплантаційний період (рис. 2) і забезпечує кращі умови розвитку потомства.

Кількість жовтих тіл вагітності в яєчниках самиць при введенні ацетату свинцю суттєво не

відрізнялась від показників контрольної групи -  $9,88 \pm 0,53$  та  $10,13 \pm 0,53$  відповідно. У той же час комбіноване введення аквананоцитрату золота та ацетату свинцю призвело до достовірного збільшення кількості жовтих тіл вагітності на 30,4% ( $p < 0,05$ ), що може бути свідченням протекторної дії наносполук золота по відношенню до ембріотоксичності свинцю.

Таким чином, у результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що комбіноване введення аквананоцитрату золота та ацетату свинцю попереджує ембріотоксичність останнього, що проявляється зниженням ембріолетальності, збільшенням кількості жовтих тіл вагітності, покращенням ембріонального розвитку.

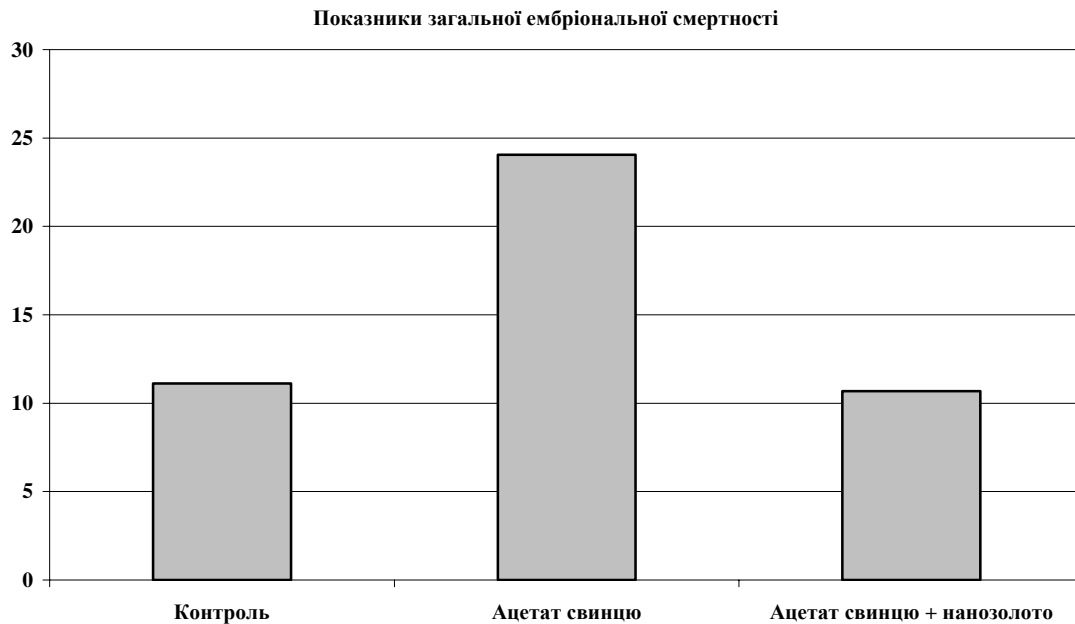


Рис. 2. Показники загальної ембріональної смертності в контрольній та експериментальних групах

### ВИСНОВКИ

1. Ацетат свинцю в дозі 0,05 мг/кг характеризується вираженою ембріотоксичною дією за показниками загальної ембріональної смертності, особливо в передімплантаційний період, та зниженні кількості живих плодів у посліді.

2. Введення цитрату золота в аквананохелатній формі ослаблює ембріотоксичний вплив

свинцю, що проявляється підвищенням кількості жовтих тіл вагітності на 30,4%, збільшенням чисельності приплоду на 53,3% та зниженням ембріолетальності у 2,3 рази при комбінованому введенні досліджуваних сполук порівняно з ізольованим впливом ацетату свинцю.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біопротекторна дія цинку в макро- і наноаквананохелатній формі на ембріогенез щурів за умови свинцевої інтоксикації / Е.М. Білецька, І.С. Чекман, Н.М. Онул [та ін.] // Медичні перспективи. – 2013. – №2. – С. 114-119.

2. Дослідження впливу нанометалів на стан репродуктивної функції в ембріогенезі / В.Ф. Шаторна, В.І. Гарець, О.О. Савенкова, І.І. Колосова // Таврич. мед.- биол. вестник. – 2013. – Т. 16, № 1 (61), ч.1 – С. 246-251.

3. Наноматеріали в біології. Основи нановетеринарії / за ред. проф. В.Б. Борисевича, проф. В.Г. Каплуненко. – К.: ВД «Авіцена», 2010. – 416 с.

4. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.П. Патон, В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман, Б.О. Мовчан // Вісник НАН України. – 2009. – № 6. – С. 18–26.

5. Нанотехнології мікронутрієнтів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- та мікроелементів / А.М. Сердюк, М.П. Гуліч, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 467-471.

6. Новинюк Л.В. Цитрати – безопасные нутриенты / Л.В. Новинюк // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. – 2009. – №3 – С. 70-71.



7. Онул Н.М. Экспериментальна оцінка ембріотоксичності свинцю як фактору малої інтенсивності / Н.М.Онул // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2013. – Т. 16, № 1 (61), ч.1. – С. 165-168.

8. Скальный А.В. Биоэлементы и показатели эмбриональной смертности лабораторных крыс / А.В. Скальный, С.В. Залавина, С.В. Ефимов // Вестник ОГУ. – 2006. – №2. – С. 78-81.

9. Способы введения наночастиц золота в биологическую ткань / В.Е. Родимин, А.В. Гегенава, Н.А. Державина, З.М. Гасанова // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 1. – С. 27-31.

10. Терещенко В.П. Медико-биологические эффекты наночастиц: реалии и прогнозы / В.П. Терещенко, Н.Т. Картель. – К.: Наукова думка, 2010. – 240 с.

11. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.

12. Physicochemical Properties and Cellular Toxicity of Nanocrystal Quantum Dots Depend on their Surface Modification / [A. Hoshno, K. Fujioka, T. Oku, [et al.] // Nano Letters. – 2004. – Vol. 4, N 11. – P. 2163-2169.

13. Principles for Characterizing the Potential Human Health Effects From Exposure to Nanomaterials: Elements of a Screening Strategy, Particle, Fibre Toxicology / G. Oberdorster, A. Maynard, K. Donaldson [et al.] // Nature Nanotechnology. – 2005. – Vol. 2, N 8. – P. – 235-246.

## REFERENCES

1. Bilets'ka EM, Chekman IS, Onul NM. [Bioprotective effect of zinc in macro-and nanoaquahelat form in rats embryogenesis under lead intoxication]. *Medichni perspektivi*. 2013;2:114-9. Ukrainian.

2. Shatorna VF, Garets' VI, Savenkova OO, Kolosova II. [Research of nanometal impact on reproductive function in embryogenesis]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskyy vestnik*. 2013;16(1)part 1(61):246-51. Ukrainian.

3. Borisevicha VB, Kaplunenko VG. [Nanomaterials in biology. Bases of nano-veterinary]. K.: VD «Avit-sena». 2010;416. Ukrainian.

4. Paton BP, Moskalenko VF, Chekman IS, Movchan BO. [Nanoscience and nanotechnologies : technical, medical and social aspects]. *Visnik natsional'noi akademii nauk Ukraïni*. 2009;6:18–26. Ukrainian.

5. Serdyuk AM, Gulich MP, Kaplunenko VG, Kosinov MV. [Nanotechnology micronutrients: problems, perspectives and ways to eliminate the deficit of macro- and microelements]. *Zhurnal Akademii medichnikh nauk Ukraïni*. 2010;16(3):467-71. Ukrainian.

6. Hovinyuk LV. [Citrate - Safe Nutrients]. *Pishchevyye ingredienty. Syr'e i dobavki*. 2009;3:70-71. Russian.

7. Onul NM. [Experimental estimation of embryotoxicity of lead as a factor of small intensity]. *Tavrisheskiy*

*mediko-biologicheskyy vestnik*. 2013;16(1)part 1(61):165-8. Ukrainian.

8. Skal'nyy AV, Zalavina SV, Efimov SV. [Bioelements and indicators of embryonic mortality of laboratory rats]. *Vestnik OGU*. 2006;2:78-81. Russian.

9. Rodimin VE, Gegenava AV, Derzhavina NA, Gasanova ZM. [Methods for introduction of gold nanoparticles in the biological tissue]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2006;1:27-31. Russian.

10. Tereshchenko VP, Kartel' NT. [Medico-biological effects of nanoparticles: realities and forecasts]. K.: Naukova dumka. 2010;240. Russian.

11. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paran'ko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals in the external environment and their impact on the reproductive function of women]. Dnepropetrovsk: ART-PRESS. 2004;148. Russian.

12. Hoshno A, Fujioka K, Oku T. Physicochemical Properties and Cellular Toxicity of Nanocrystal Quantum Dots Depend on their Surface Modification. *Nano Letters*. 2004;4(11):2163-9.

13. Oberdorster G, Maynard A, Donaldson K. Principles for Characterizing the Potential Human Health Effects From Exposure to Nanomaterials: Elements of a Screening Strategy, Particle, Fibre Toxicology. *Nature Nanotechnology*. 2005;2(8):235-46.

Стаття надійшла до редакції  
25.04.2014



УДК 616.155.194-007.1-08:616.36:576.7:57.083.3-092.9

**Д.В. Грицай,  
А.С. Лебединский,  
О.В. Оченашко,  
Ю.А. Петренко,  
А.Ю. Петренко**

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ КЛЕТКАМИ ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ, ИММОБИЛИЗИРОВАННЫМИ В МАКРОПОРИСТЫХ АЛЬГИНАТ- ЖЕЛАТИНОВЫХ НОСИТЕЛЯХ**

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины Украина  
ул. Переяславская, 23, Харьков, 61015, Украина  
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine  
of the National Academy of Sciences of the Ukraine  
Pereyaslavskaya str., 23, Kharkov, 61015, Ukraine  
e-mail: alexander\_petrenko@cryo.org.ua*

**Ключевые слова:** клетки фетальной печени, макропористые альгинат-желатиновые носители, иммуноизоляция, анемия, эритропоэз

**Key words:** fetal liver cells, macroporous alginate-gelatin scaffold, immune-isolation, transplantation, anemia, erythropoiesis

**Реферат.** Перспективи лікування анемії клітинами фетальної печінки, іммобілізованими в макропористих альгинат-желатинових носіях. Грицай Д.В., Лебединський А.С., Оченашко О.В., Петренко Ю.О., Петренко О.Ю. Метою роботи було вивчення можливості стимулювання еритропоєзу шляхом імплантації щурям з постгеморагічною анемією, індукованою 70%-ою гепатектомією, клітин фетальної печінки, заселених в макропористі носії. Клітини фетальної печінки (КФП) виділяли з плодів щурів 15 днів гестації та криоконсервували. Деконсервовані КФП заселяли у макропористі носії - альгинат-желатинові губки, які покривали оболонкою з альгінату та імплантували у сальник щурів з моделлю печінкової недостатності. Показано, що клітини фетальної печінки, іммобілізовані у макропористі носії, справляють позитивний ефект на вміст еритроцитів та гемоглобіну периферичної крові щурів, що свідчить про перспективність розвитку цього підходу при розробці нових методів лікування анемії різного генезу.

**Abstract.** Perspectives of treatment of anemias with cells of fetal liver, immobilized in macroporous alginate-gelatin carriers. Gritsay D.V., Lebedinsky A.S., Ochenashko O.V., Petrenko Yu.A., Petrenko A.Yu. Aim of the work was to study possibility of erythropoiesis stimulation by transplantation of fetal liver cells, seeded into macroporous carriers to the rats with post-hemorrhagic anemia, induced by 70% hepatectomy. Fetal liver cells (FLC) were isolated from fetuses of rats with 15 days' gestation and were cryopreserved. Decryopreserved FLC were seeded into macroporous spongy alginate-gelatin scaffolds, which were covered by alginate capsule and implanted into omentum of rats with modeled liver insufficiency. It was shown that fetal liver cells, immobilized in macroporous scaffolds after implantation have positive effect on red blood count and hemoglobin content, indicating that this approach is promising for the development of new methods of anemia treatment.

Анемия является одним из наиболее распространенных синдромов, встречающихся в практике врачей различных специальностей. В последнее время частота заболеваемости анемиями возросла в результате действия таких факторов, как ухудшение качества питания, снижение общей реактивности организма, учащение нервных стрессов, экзогенной и эндогенной интоксикации [2].

Социально-экономическая важность анемиї состоит в значительном ухудшении качества жизни пациентов и снижении работоспособности.

С нашей точки зрения, наряду с традиционным применением рекомбинантного эритропоэтина, альтернативным методом лечения неко-

торых видов анемиї может быть клеточная терапия. Перспективными источниками для клеточной терапии являются фетальные ткани. Клетки фетального происхождения являются гетерогенной смесью клеток, которая преимущественно состоит из прогениторных и мультипотентных стволовых клеток. В частности, в фетальной печени присутствуют клетки гемопоэтического, гепатического, эндотелиального и стромального ростков. При этом в первом триместре развития гемопоэтические клетки представляют собой наиболее многочисленную клеточную популяцию, а около 90% гемопоэтических клеток представлены предшественниками эритроидного ряда [1]. В связи с этим клетки фетальной печени (КФП) могут рассматриваться

в качестве источника эритроцитов при их дефиците.

Также известно, что необходимым фактором для эритропоэза является эритропоэтин (ЭПО), в отсутствие которого биогенез эритроцитов не реализуется. Если у взрослого человека ЭПО в основном образуется в почках, то в процессе внутриутробного развития главным местом его продукции являются стромальные клетки печени [10]. Поэтому можно предположить, что при трансплантации клетки фетальной печени в условиях дефицита эритроцитов могут выполнять стимулирующую роль, продуцируя ЭПО и другие ростовые факторы, усиливающие гемопоз.

В качестве экспериментальной модели была выбрана частичная гепатэктомия (ЧГЭ), которая сопровождается значительной кровопотерей. Для выявления длительного эффекта трансплантированных КФП пролиферацию гепатоцитов реципиента блокировали введением гепатотоксина 2-ацетиламинуфлуорена (ААФ) перед проведением ЧГЭ [13, 14]. Сочетание потери клеточной массы при проведении ЧГЭ и ингибирования пролиферации гепатоцитов гепатотоксином создает выгодные условия для раскрытия терапевтического потенциала трансплантируемых клеток.

При введении в русло крови сингенных или иммунодефицитных животных КФП легко приживляются и длительное время функционируют в организме реципиента [7]. В то же время при трансплантации в аллогенный или ксеногенный организм с нормальным иммунным статусом введенные клетки быстро распознаются и удаляются иммунной системой хозяина. Для иммуноизоляции может быть использована инкапсуляция клеток в альгинатные микросферы [11].

Благодаря своей структуре альгинатные гидрогели позволяют диффундировать кислороду, питательным веществам, сигнальным молекулам, что дает возможность инкапсулированным клеткам сохранять жизнеспособность и функциональную активность [8]. При этом альгинатный гидрогель обладает барьерными функциями по отношению к иммуноглобулинам и молекулам с весом свыше 100 кДа, что позволяет использовать этот биоматериал для иммуноизоляции клеток [11].

С другой стороны, альгинат характеризуется слабыми адгезивными свойствами. В частности, нами было показано, что при инкапсуляции в альгинатные микросферы клетки характеризуются сферической формой и не пролиферируют в ходе культивирования [4]. Вместе с тем, для прояв-

ления функциональных свойств и секреции специфических факторов стромальные клетки печени должны адгезировать на подложке и находиться в распластанном состоянии. Такое состояние достигается путем их заселения в макропористые полимерные матрицы [9] или децеллюляризованные фрагменты тканей [5].

Недавно нами был описан новый широкопористый носитель на основе альгината и желатина [6]. Было установлено, что модификация альгинатной матрицы путем ковалентного прикрепления желатина (в качестве якорного сайта) к поверхности стенок пор способствовало эффективной адгезии и пролиферации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга взрослого человека в составе носителя. Клетки пролиферировали внутри носителя и были способны к направленной дифференцировке в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях *in vitro*. Вопрос о способности данного носителя (скаффолда) поддерживать рост гепатических клеток до настоящего времени остается невыясненным. Кроме того, макропористые губчатые носители, имеющие диаметр пор более 100 мкм, не обеспечивают иммуноизоляцию введенных в них клеток. В настоящей работе было предположено, что заселение клеток в макропористые носители и их последующее покрытие оболочкой из альгинатного геля способно обеспечить распластывание клеток и их иммуноизоляцию при имплантации.

Цель – изучение возможности стимулировать эритропоэз путем имплантации крысам с постгеморрагической анемией, индуцированной 70%-ой резекцией печени, клетками фетальной печени, заселенными в макропористые альгинат-желатиновые носители, покрытые альгинатной оболочкой.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Клетки печени из плодов крыс 15 дней гестации (выявление спермиев в мазках после подсадки самок к самцам считали первым днем беременности) выделяли в стерильных условиях комбинированным энзиматико-механическим методом [15]. Полученную клеточную суспензию криоконсервировали с использованием программного замораживателя ЗП-10 (производства СКТЬ с ОП ИПКиК НАНУ) по трехэтапной программе [1]. Хранение клеток осуществляли при – 196° С в условиях низкотемпературного банка ИПКиК НАНУ в течение 2-3 месяцев. Клетки отогревали перед использованием в эксперименте.

Показатель жизнеспособности (тест по исключению красителя трипанового синего)

криоконсервированных КФП составлял  $70 \pm 5\%$ . Отогретые КФП заселяли в макропористые альгинат-желатиновые губки диаметром 5 мм и толщиной 2 мм, полученные методом криотропного гелирования [6]. Заселенные клетками носители покрывали оболочкой из альгината путем двукратного повторения цикла последовательного переноса в 1,2 % раствор альгината натрия, приготовленный на физиологическом растворе (0,15 М NaCl, 25 мМ HEPES, pH 7,4), с последующей полимеризацией в течение 5 мин. в этом же растворе, содержащем 100 мМ CaCl<sub>2</sub>.

КФП в составе макропористых альгинат-желатиновых носителей культивировали в среде  $\alpha$ -MEM (Sigma, США), дополненной 10% эмбриональной сывороткой крови крупного рогатого скота (РАА, Австрия), 2 мМ L-глутамин, 50 ед/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина при 37° С, 5 % CO<sub>2</sub> и 95 % влажности с заменой среды каждые 3 суток. Для визуализации КФП в составе носителя клетки окрашивали флуоресцеиндиацетатом (ФДА).

Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г. Эксперименты были проведены в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных», одобренными IV Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2010 г.) и согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986 г.).

Было сформировано 3 группы экспериментальных животных. Группу 1, контрольную, составили животные, которые не подвергались никаким воздействиям – одновозрастная норма, 5 особей. Животные оставшихся двух групп подверглись формированию ААФ/ЧГЭ модели печеночной недостаточности, по 10 животных в каждой группе. Для формирования модели ААФ вводился из расчета 30 мг/кг массы тела в течение 5 суток интрагастрально в виде масляного раствора. На пятые сутки проводилась частичная гепатэктомия (ЧГЭ) по Хиггинсу. Одновременно с проведением частичной гепатэктомии в большой сальник имплантировали макропористые альгинат-желатиновые носители. Животным группы 2 имплантировали носители без клеток, а животным группы 3 – носители с иммобилизованными в них КФП.

Период наблюдения за животными после формирования модели и имплантации макропористых губок составил 4 недели. На 7, 14, 21 и 28 сутки проводился забор крови у животных. Количество эритроцитов подсчитывали в камере

Горяева по унифицированному методу при помощи светового микроскопа. Кровь предварительно разводили с целью уменьшения числа клеток, подлежащих подсчету. В химические пробирки отмеряли пипеткой по 4 мл 3%-ного раствора хлорида натрия с последующим добавлением в него 0,02 мл крови. Взвесь тщательно перемешивали и затем заполняли камеру. Покровное стекло притирали к камере так, чтобы появились радужные кольца. Каплю разведенной крови вносили пипеткой под притертое покровное стекло камеры. После заполнения камеру оставляли на 1-2 минуты в покое для оседания форменных элементов крови, затем приступали к подсчету при малом увеличении микроскопа в затемненном поле зрения.

Эритроциты считали в 5 больших квадратах, расположенных по диагонали. Количество эритроцитов в 1 мл крови рассчитывали по формуле:  $(a * 4000 * 200) / 80$ ,

где  $a$  – число подсчитанных эритроцитов,

4000 – приведение к объему 1 мкл крови,

200 – степень разведения,

80 – количество малых квадратов.

Содержание гемоглобина определяли по методу [17] с использованием стандартных наборов Lachema.

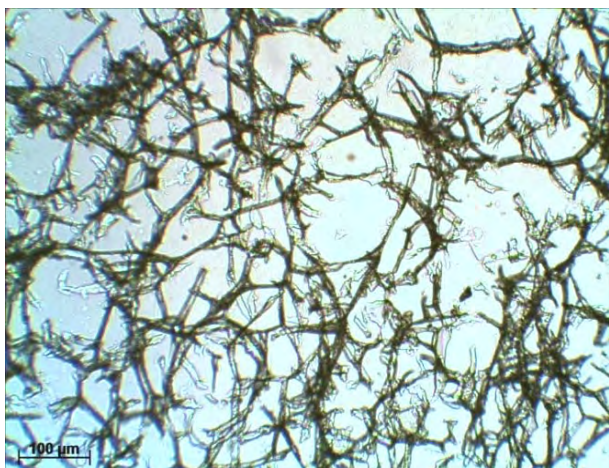
Препараты для гистологического исследования готовили по общепринятой методике. После фиксации препараты промывали, обезжировали в спиртах восходящей концентрации, просветляли в ксилоле и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм анализировали с помощью светового микроскопа после окрашивания гематоксилином Эрлиха и эозином по общепринятой методике.

Полученные результаты обрабатывали статистически. Данные представлены как  $M \pm m$ . Достоверность различий оценивали, используя непараметрический метод Манна-Уитни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлен гистологический срез альгинат-желатиновой макропористой губки, использованной в данном исследовании. Видно, что нити альгината с химически присоединенными к ним молекулами желатина образуют сеть с большими взаимосвязанными порами диаметром 150-200 мкм. Наличие пор такого размера дает возможность клеткам свободно проникать, распределяться, расти и мигрировать внутри скаффолда. Вместе с тем очевидно, что через поры таких больших размеров способны проникать и клетки хозяина, и таким образом, макропористые губки не выполняют

роль иммуноизолятора. Для предотвращения проникновения в альгинат-желатиновые губки клеток хозяина их покрывали оболочкой из альгинатного геля. Для этого в широкопористые губки помещали КФП, а затем организовывали оболочку путем кратковременной экспозиции в растворе альгината натрия с последующей полимеризацией в кальций-содержащей среде.



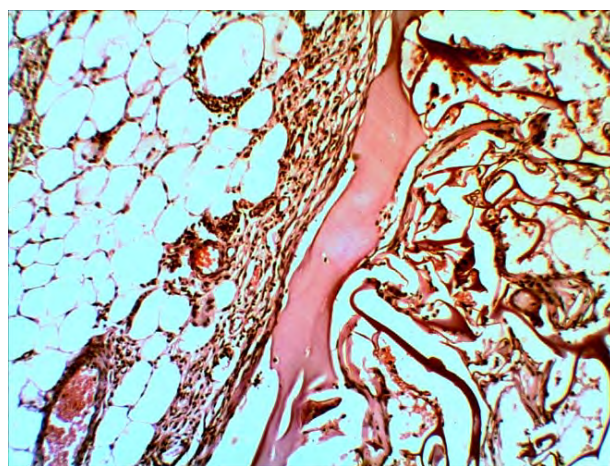
**Рис.1. Структура альгинат-желатиновой макропористой губки. Серийный парафиновый срез, толщина 10 мкм, Ув. X 100**

Рисунок 2. показывает, что через 28 суток после введения в сальник животных таких модифицированных альгинат-желатиновых губок альгинатная оболочка сохраняется, препятствуя проникновению клеток хозяина, которые образуют вокруг губки капсулу. В то же время внутри губок обнаруживаются КФП, которые имеют фибробластоподобную морфологию и заполняют пространство между наружными и внутренними поверхностями пор. О жизнеспособности и функциональной активности КФП в составе широкопористых губок можно судить по синтезированному ими экстраклеточному матриксу, частично заполняющему пространство пор. В препаратах присутствуют также клетки эритроидного ростка, образующиеся в результате дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников фетальной печени.

Определение лабораторных показателей крови показало, что на 7-е сутки после проведения ЧГЭ количество эритроцитов у животных 2 группы снижалось в 1,46 раза ( $6,49 \pm 0,5$  млн/мкл,  $p \leq 0,01$ ) по сравнению с интактной группой ( $9,83 \pm 0,27$  млн/мкл) и оставалось достоверно ниже на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3, А). У животных, которым вводили КФП (группа 3), данный показатель существенно не

отличался от значений группы 2 в течение 7-14 суток наблюдения, однако на 21-е сутки содержание эритроцитов увеличивалось на 37 % ( $8,47 \pm 0,5$ ,  $p < 0,05$ ).

Концентрация гемоглобина (рис. 3, Б) у животных 2 группы снижалась на 7 сут. после ЧГЭ на 22% ( $189,4 \pm 6,2$  г/л,  $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными одновозрастными животными ( $243 \pm 10,8$  г/л) и оставалась достоверно сниженной в течение всего периода наблюдения. У животных, которым вводили КФП (группа 3), показатель достоверно повышался по сравнению с группой 2 на 14 сутки эксперимента на 15,1% ( $215,7 \pm 6$  г/л,  $p < 0,05$ ), а на более поздних сроках наблюдения (21-28 сут) нормализовался.

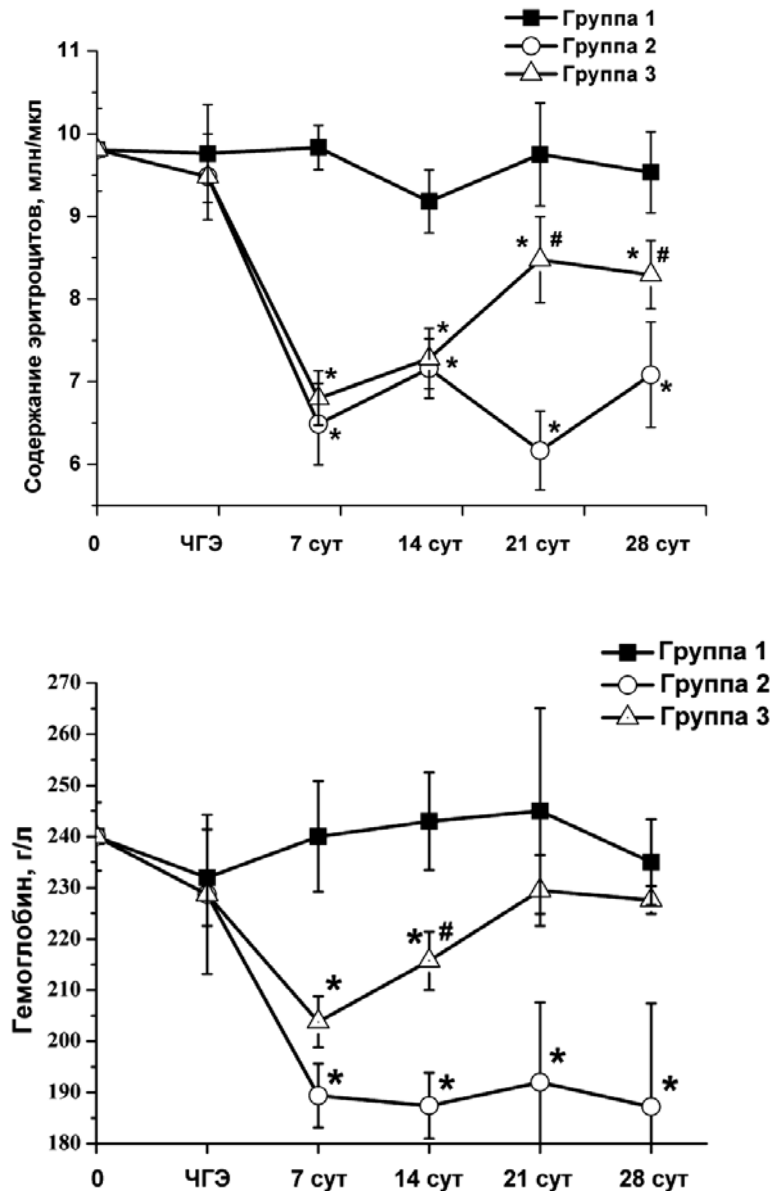


**Рис. 2. Альгинат-желатиновая макропористая губка, заселенная клетками фетальной печени и покрытая оболочкой из альгината через 28 суток после подсадки в сальник крыс со сформированной моделью ААФ/ЧГЭ. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. X 100**

Поскольку печень является одним из основных депо крови, ЧГЭ сопровождается значительной кровопотерей и, как следствие, снижением содержания эритроцитов и гемоглобина в крови. Предварительная обработка животных гепатотоксином ААФ препятствовала быстрой регенерации печени и, соответственно, восстановлению гемодинамики. Действительно, после проведения частичной гепатэктомии в сочетании с ААФ (группа 2) содержание эритроцитов и гемоглобина в крови крыс снижалось и оставалось значительно ниже контрольных значений на протяжении всего периода наблюдения (28 суток). При введении крысам одновременно с ЧГЭ клеток фетальной печени (группа 3) уровни эритроцитов и гемоглобина крови в первые 2 недели эксперимента не отличались от значений

группы 2, однако через 3 недели наблюдалось достоверное повышение этих показателей, а через 4 недели – содержание гемоглобина норма-

лизовалось, а уровень эритроцитов хоть и не достигал нормы, но был достоверно выше значений, полученных в отсутствие клеток.



**Рис. 3.** Содержание эритроцитов (А) и концентрация гемоглобина (Б) в крови крыс с моделью ААФ/ЧГЭ после имплантации в сальник криоконсервированных клеток фетальной печени, иммобилизованных в макропористых альгинатных губках

\* –  $p \leq 0,05$  относительно группы 1,  
# –  $p \leq 0,05$  относительно группы 2.

Выявить позитивный терапевтический эффект КФП в отдаленные сроки после развития постгеморрагической анемии удалось благодаря комплексному подходу, включающему выбор адекватной экспериментальной модели, трансплантата и условий, которые обеспечивают его длительную жизнеспособность в организме жи-

вотного-реципиента. Действительно, модель ААФ/ЧГЭ, которая формируется достаточно быстро (в течение 5 дней), позволяет обеспечить стабильные низкие показатели уровней гемоглобина и эритроцитов в течение, по крайней мере, 4 недели. Следует отметить, что аналогичная картина наблюдается и при определении

других показателей печеночной недостаточности, таких как уровень билирубина, альбумина, трансфераз и др. [3].

Для выполнения специфической функции необходимо обеспечить жизнеспособность введенных клеток, их снабжение кислородом, питательными веществами и трофическими факторами. Эти условия достигаются трансплантацией в места, прилегающие к кровеносным сосудам. В настоящей работе клетки трансплантировали в сальник, который по мнению ряда авторов служит одним из лучших сайтов гетеротопической трансплантации [12, 16].

Для исключения распознавания трансплантированных КФП и, соответственно, элиминации их иммунной системой хозяина, клетки помещали в макропористые губки, которые затем покрывали полупроницаемой альгинатной капсулой. При этом альгинатная капсула обеспечивала иммуноизоляцию, не препятствуя снабжению клеток биологически активными веществами [11], а широкие взаимопересекающиеся поры альгинатных губок, стенки которых покрыты молекулами желатина, обеспечивали пространственное распределение клеток в носи-

теле, их адгезию и форму, необходимую для функциональной активности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящей работе показано, что клетки фетальной печени, иммобилизованные в широкопористых носителях, после трансплантации в сальник крыс с модельной геморрагической анемией оказывали позитивный эффект на содержание эритроцитов и гемоглобина. Механизм выявленного терапевтического эффекта трансплантированных клеток требует дальнейшего изучения. Одним из таких механизмов следует рассматривать синтез клетками эритропоэтина и/или других цитокинов и ростовых факторов, способных стимулировать эритропоэз. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности разработки новых методов лечения анемий, индуцированных хроническими инфекциями, апластической анемии, анемии при беременности, при хронической почечной недостаточности, при синдроме приобретенного иммунодефицита, основанных на принципах регенеративной медицины и тканевой инженерии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние криоконсервирования на иммунологическую активность и фенотипический состав лимфоидных клеток эмбриональной печени человека / Ю.А. Петренко, А.И. Тарасов, В.И. Грищенко, А.Ю. Петренко // Проблемы криобиологии. – 2002. – № 4. – С. 76-79.
2. Гусева С.А. Анемии / С.А. Гусева, Я.П. Гончаров. – К.: Логос, 2004. – 408 с.
3. Криоконсервированные клетки фетальной печени, заключенные в макропористые носители, способствуют восстановлению функций печени после поражения 2-ацетиламинофлуореном / Д.В. Грицай, А.С. Лебединский, О.В. Оченашко, А.Ю. Петренко // Проблемы криобиологии. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 88-96.
4. Свойства мезенхимальных стромальных клеток при инкапсуляции в альгинатные микросферы / А.И. Правдюк, Ю.А. Петренко, Н.А. Волкова, А.Ю. Петренко // Биотехнология. – 2010. – Т. 3, №2. – С. 62-70.
5. Decellularized Liver Matrix as a Carrier for Transplantation of Human Fetal and Primary Hepatocytes in Mice / Ping Zhou, N. Lessa, D.C Estrada. [et al.] // Liver Transpl. – 2011 – Vol. 17, N 4. – P. 418-427.
6. Coupling of gelatin to inner surfaces of pore walls in spongy alginate-based scaffolds facilitates the adhesion, growth and differentiation of human bone marrow mesenchymal stromal cells / Yu.A. Petrenko, R.V. Ivanov, A.Yu. Petrenko [et al.] // J. Mater. Sci., Mater. Med. – 2011. – Vol. 22, N 6. – P. 1529-1540.
7. Engraftment kinetics of human cord blood and murine fetal liver stem cells following in utero transplantation into immunodeficient mice / A. Schoeberlein, S. Schatt, C. Troeger [et al.] // Stem. Cells. Dev. – 2004. – Vol. 13, N 6. – P. 677-684.
8. Ghidoni I. Alginate cell encapsulation: new advances in reproduction and cartilage regenerative medicine / I. Ghidoni, T. Chlapanidas, M. Bucco // Cytotechnology. — 2008. — Vol. 58, N 1. — P. 49-56.
9. Hepatocyte Behavior Within Three-Dimensional Porous Alginate Scaffolds / R. Glicklis, L. Shapiro, R. Agbaria [et al.] // Biotechnology Bioengineering. – 2000. – Vol. 67, N 3. – P.344-353.
10. Human fetal liver stromal cells expressing erythropoietin promote hematopoietic development from human embryonic stem cells / C. Yang, L. Ji, W. Yue [et al.] // Cell Reprogram. – Vol. 14, N 1. – P. 88-97.
11. Lim F. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas / F. Lim, A. M. Sun // Science. — 1980. — Vol. 210, N 4472. — P. 908-910.
12. Ohashi K. Liver tissue engineering: the future of liver therapeutics / K. Ohashi // Hepatol. Res. – 2008. – Vol. 38. – S76-S87.
13. Park D.Y. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Protein, Proliferation and Apoptosis of Oval Cells in Acetylaminofluorene-Induced Rat Liver Regeneration / D.Y. Park, K.S. Suh // J. Korean Med. Sci. – 1999. – Vol. 14. – P. 531-538.
14. Participation of liver progenitor cells in liver regeneration: lack of evidence in the AAF/PH rat model / A.C. Dusabineza, N.K. Van Hul, J Abarca-Quinones, P Starkel [et al.]. // Lab. Invest. – 2011. – Sep 12. doi: 10.1038/labinvest.2011.136.

15. Petrenko A.Yu. Isolation of intact mitochondria and hepatocytes using vibration / A.Yu. Petrenko, A.N. Sukach // *Analytical Biochem.* – 1991. – Vol. 194, N 2. – P. 326-329.

16. Toward engineering of vascularized three-dimensional liver tissue equivalents possessing a clinically

significant mass / Y. Sakai, H. Huang, S. Hanada, T Niino // *Biochem. Engl. J.* – 2010. – Vol. 48.-P. 348-361.

17. Van Kampen E.J. Standardisation of haemoglobinometry. 2: The hemiglobincyanide method / E.J. Van Kampen, W.G. Zijlstra // *Clin. Chim. Acta.* -1961. - N 6.-P.538-544.

### REFERENCES

1. Petrenko YuA, Tarasov AI, Grishchenko VI, Petrenko AYu. [Cryopreservation effect on immunologic activity and phenotypic composition of human embryonic liver lymphoid cells. *Problemy kriobiologii*. 2002;4:76-79. Russian.

2. Guseva SA, Goncharov YaP. [Anemia] Kiev: Logos. 2004;408. Russian.

3. Gritsay DV, Lebedinskiy AS, Ochenashko OV, Petrenko AYu. [Cryopreserved fetal liver cells immobilized in macroporous carriers promote liver recovery after injury with 2-acetylaminofluorene]. *Problemy kriobiologii*. 2012;22(1):88-96. Russian.

4. Pravdyuk AI, Petrenko YuA, Volkova NA, Petrenko AYu. [Properties of mesenchymal stromal human cells encapsulated in alginate microbeads]. *Biotekhnologiya*. 2010;3(2):62-70. Russian.

5. Ping Zhou, Lessa N, Estrada DC. Decellularized Liver Matrix as a Carrier for Transplantation of Human Fetal and Primary Hepatocytes in Mice. *Liver Transpl.* 2011;17(4):418-27.

6. Petrenko YuA, Ivanov RV, Petrenko AYu, Lozinsky VI. [Coupling of gelatin to inner surfaces of pore walls in spongy alginate-based scaffolds facilitates the adhesion, growth and differentiation of human bone marrow mesenchymal stromal cells]. *J. Mater. Sci., Mater. in Med.* 2011;22(6):1529-40. Russian.

7. Schoeberlein A, Schatt S, Troeger C, Surbek D, Holzgreve W, Hahn S. Engraftment kinetics of human cord blood and murine fetal liver stem cells following in utero transplantation into immunodeficient mice. *Stem Cells Dev.* 2004;13(6):677-84.

8. Ghidoni I, Chlapanidas T, Bucco M. Alginate cell encapsulation: new advances in reproduction and cartilage regenerative medicine. *Cytotechnology*. 2008;58(1):49-56.

9. Glicklis R, Shapiro L, Agbaria R. Hepatocyte Behavior Within Three-Dimensional Porous Alginate Scaffolds. *Biotechnology and Bioengineering*. 2000;67(3):344-53.

10. Yang C, Ji L, Yue W, Shi SS, Wang RY, Li YH, Xie XY, Xi JF, He LJ, Nan X, Pei XT. Human fetal liver stromal cells expressing erythropoietin promote hematopoietic development from human embryonic stem cells. *Cell Reprogram.* 2012;14(1):88-97.

11. Lim F, Sun AM. Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science (New York, N.Y.)*. 1980;210(4472):908-10.

12. Ohashi K. Liver tissue engineering: the future of liver therapeutics. *Hepatol. Res.* 2008;(38):76-S8.

13. Park DY, Suh KS. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Protein, Proliferation and Apoptosis of Oval Cells in Acetylaminofluorene-Induced Rat Liver Regeneration. *J Korean Med Sci.* 1999;14:531-8.

14. Dusabineza AC, Van Hul NK, Abarca-Quinones J, Starkel P, Najimi M, Leclercq IA. Participation of liver progenitor cells in liver regeneration: lack of evidence in the AAF/PH rat model. *Lab Invest.* 2011;12:136-1038.

15. Petrenko AYu, Sukach AN. Isolation of intact mitochondria and hepatocytes using vibration. *Analytical Biochem.* 1991;194(2):326-29.

16. Sakai Y, Huang H, Hanada S, Niino T. Toward engineering of vascularized three-dimensional liver tissue equivalents possessing a clinically significant mass. *Biochem. Eng. J.* 2010;48:348-61.

17. Van Kampen. EJ, WG Zijlstra. Standardisation of haemoglobinometry. 2: The hemiglobincyanide method. *Clin Chim Acta.* 1961;6:538-44.

Стаття надійшла до редакції  
13.02.2014





УДК 616.248-06:618.2:616.98-08

**Т.А. Перцева,  
Т.В. Киреева,  
Н.К. Кравченко**

## ЭПИЗОДЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ – СВЯЗЬ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра факультетской терапии и эндокринологии  
(зав. – член-корр. НАМН Украины, д. мед. н., проф. Т.А. Перцева)  
ул. Батумская, 13, Днепропетровск, 49000, Украина  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
chair of medicine and endocrinology  
Batumskaya str., 13, Dnepropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: simmetrichno@gmail.com

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, беременность, базисная терапия, обострение  
**Key words:** asthma, pregnancy, basic therapy, exacerbation

**Реферат.** Эпизоды бронхиальной астмы при вагітності – зв'язок з вірусною інфекцією та підходи до лікування. Перцева Т.О., Кіреєва Т.В., Кравченко Н.К. Бронхіальна астма (БА) – найбільш поширене захворювання дихальної системи у вагітних, при цьому 20% вагітних переносять загострення БА різного ступеня тяжкості і 5,8% з них потребують госпіталізації. Мета дослідження: вивчити перебіг БА при вагітності шляхом визначення клініко-функціональних особливостей перебігу захворювання, з урахуванням наявності загострень та прихильності до базисної терапії (БТ). Матеріали і методи: у дослідження було включено 35 вагітних у віці (Me ± SD) 31±5,28 року, термін вагітності 34±6,69 тижня. Проведено аналіз анамнестичних і фізикальних даних, спірометрія, оцінка рівня контролю БА за допомогою тесту контролю БА (Asthma Control Test). Результати: у досліджуваній групі 71% вагітних перенесли загострення різного ступеня тяжкості, які розвивалися на тлі симптомів ГРВІ. При цьому прихильність до БТ до і під час вагітності достовірно не відрізнялися. Виявлено невідповідність БТ ступеню тяжкості захворювання у 25% жінок з легким і 36% з середньотяжким перебігом астми.

**Abstract.** Episodes of asthma during pregnancy – link with a viral infection and treatment approaches. Pertseva T.A., Kireyeva T.V., Kravchenko N.K. Bronchial asthma (BA) is the most common respiratory disease in pregnancy. About 20% of pregnant women experience asthma exacerbations of varying severity, while 5.8 % of them require hospitalization. Objective: to study asthma course during pregnancy by determining clinical and functional characteristics of the disease, taking into account presence of exacerbations and adherence to basic therapy (BT). Materials and methods: The study included 35 pregnant females (Me ± SD) aged 31±5,28 years, gestational age – 34±6,69 weeks. Anamnestic and physical data, spirometry and assessment of asthma control using Control Asthma Test were conducted. Results: In the study group 71% of pregnant women suffered from aggravation of varying severity developing on the background of symptoms of respiratory tract infection. Here with commitment to BT before and during pregnancy significantly did not differ. Inconsistency of BT to severity of the disease in 25% of women with mild and in 36% with moderate asthma course was detected.

Бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенное заболевание дыхательной системы у беременных и, по данным разных исследований, встречается у 8-13% женщин [6, 7]. При этом 20% беременных переносят обострения БА разной степени тяжести и 5,8% из них требуют госпитализации [4, 10].

Предсказать, как изменится течение БА на фоне беременности, на сегодняшний день невозможно, поскольку особенности физиологических изменений женского организма, влияющие на течение заболевания, еще не изучены. Но известен ряд факторов риска развития обострения у этой группы больных. Наиболее значимыми являются: нарушение режима базисной терапии и обострения на фоне вирусной ин-

фекции. Так, Belanger K. et al., 2010 выявили, что изменение течения БА во время беременности достоверно связано с тяжестью заболевания до беременности и с приверженностью к базисной терапии. Тем не менее, Chambers K., 2003 при опросе 500 женщин детородного возраста с БА выявил, что 82% респондентов обеспокоены возможным негативным воздействием ингаляционных стероидов (и ГКС) на плод, а 36% намерены отказаться от базисной терапии во время беременности [5].

До 80% обострений БА имеют вирусную этиологию [1, 8]. Murphy V. E. et al., 2006 показали, что беременные, в особенности с БА, более восприимчивы к респираторным вирусам в виду физиологической иммуносупрессии. Так 34%

беременных с тяжелым обострением БА связывали ухудшение состояния с перенесенной респираторной вирусной инфекцией [11].

Цель исследования – изучить течение БА при беременности путем определения клинико-функциональных особенностей течения заболевания, с учетом наличия обострений и приверженности к базисной терапии (БТ).

Задачи:

1. Проанализировать наличие и степень тяжести обострений бронхиальной астмы, их связь с инфекцией верхних дыхательных путей.

2. Оценить приверженность к базисной терапии до и во время беременности у женщин с персистирующей астмой.

3. Оценить уровень контроля во время беременности у женщин с персистирующей и интермиттирующей астмой.

**Дизайн исследования:**

**Этап 1. Анализ наличия и степени тяжести обострения у беременных с БА**

Беременные с обострением БА (n= 25)			Исключены (n=10)
			Беременные вне обострения
Группа 1 легкое обострение (n=8)	Группа 2 обострение средней тяжести (n=11)	Группа 3 тяжелое обострение (n=6)	

**Этап 2. Анализ приверженности к базисной терапии до и во время беременности**

Беременные с персистирующей БА (n=22)			Исключены (n=13)
			Беременные с интермиттирующей БА (n=7); женщины, которым диагноз БА выставлен впервые во время беременности (n=6)
Легкая (n=8; 36%)	Средней тяжести (n=11; 50%)	Тяжелая (n=3; 14%)	

**Этап 3. Оценка уровня контроля БА во время беременности**

Беременные с интермиттирующей (n=7) и персистирующей БА (n=22)		Исключены (n=6)
		Женщины, которым диагноз БА выставлен впервые во время беременности

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Было обследовано 35 беременных в возрасте (Me±SD) 31 ± 5,28 года, срок беременности 34 ± 6,69 недели. У 29 женщин БА была установлена до беременности, у 6 – во время беременности при госпитализации в стационар (n=2) или отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (n=4) с выраженным бронхообструктивным синдромом на фоне инфекции верхних дыхательных путей (острый ринофарингит, трахеит). Анализ приверженности к базисной терапии до и во время беременности проводился среди женщин с персистирующей БА разной степени тяжести, получавших в качестве БТ и ГКС. У всех женщин проводились: анализ анамнестических и физикальных данных, спирометрия, оценка уровня контроля БА при помощи Asthma Control Test (ACT) [3, 9].

Исследование проводилось на базе отделения патологии беременных КУ «ОКБМ» и диагно-

стического кабинета «Спиро» в период с октября по декабрь 2013 года. В исследование включались беременные с БА, поступившие на стационарное лечение или обратившиеся за консультацией пульмонолога в кабинет «Спиро». Обработка полученных данных проводилась с использованием методов непараметрической статистики в программе STATISTICA 6.0 [2].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 35 беременных, включенных в исследование, 10 (29%) консультированы планово по направлению акушера-гинеколога, из них пятеро, по данным анамнеза, перенесли легкое обострение БА в первом триместре беременности. Проведенная спирография не выявила нарушения функции внешнего дыхания (ФВД), полный контроль астмы был достигнут у восьми женщин (ACT 22±1,5 балла), частичный – у двух (ACT 18 и 19 баллов).

### **Этап 1. Анализ степени тяжести обострений у беременных с БА.**

В анализ были включены 25 женщин, обратившихся за медицинской помощью с обострением БА и, в зависимости от его степени тяжести, разделены на три группы (рис. 1):

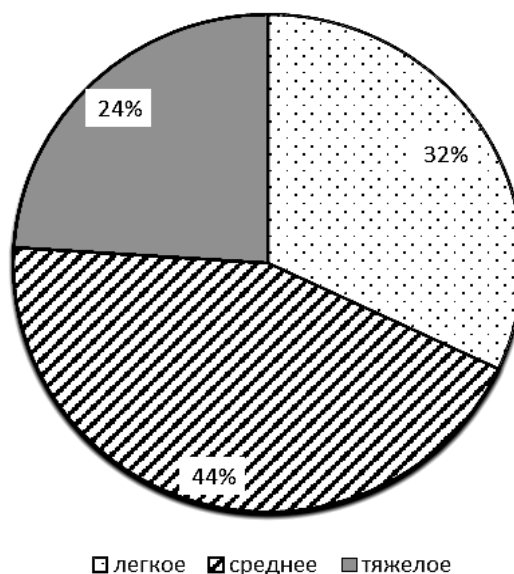
Группа 1 (n=8) – легкое обострение, преобладали беременные с легким течением БА (n=5 (63%)). Диагноз выставлялся при наличии увеличения потребности в  $\beta$ 2-агонистах и / или появлении ночных симптомов. На первом месте у этих пациенток были жалобы на учащение приступов кашля, проходивших после дополнительной дозы  $\beta$ 2-агониста в форме дозированного аэрозольного ингалятора или через небулайзер на фоне нормальных показателей ФВД и сатурации. Согласно стандартам ведения легкого обострения БА все женщины лечились амбулаторно, четырем больным была проведена коррекция базисной терапии.

Группа 2 (n=11) – обострение средней тяжести, преобладали пациентки со среднетяжелой БА (n=7 (64%)). Диагноз выставлялся при наличии одышки при обычной физической нагрузке, учащения эпизодов свистящего дыхания и нарушения ФВД (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $78 \pm 1,2\%$ ).

На момент поступления в стационар сатурация  $\geq 95\%$ , аускультативная картина скудная (единичные сухие хрипы), при спирометрии – умеренные нарушения ФВД по обструктивному типу. 9 беременных (82%) имели клинические проявления инфекции верхних дыхательных путей, а также отягощенный эпидемиологический анамнез (контакт с больными острыми респираторными заболеваниями, в основном членами семьи). Находясь в стационаре, все женщины получали необходимую дозировку базисных препаратов через небулайзер. Двум беременным диагноз был БА выставлен впервые, назначена базисная терапия.

Группа 3 (n=6) – тяжелое обострение, преобладали беременные с ранее не диагностированной БА (n=4 (67%)). В 100% случаев острый бронхообструктивный синдром развился на фоне симптомов инфекции верхних дыхательных путей. На момент поступления сатурация 92-94%, при норме для беременных  $\geq 95\%$ . В клинической картине на первом месте были: одышка при незначительной физической нагрузке и в покое, нарушение сна, сухой мучительный кашель. Аускультативно на момент поступления – сухие рассеянные свистящие хрипы. Всем женщинам проводилась стандартная терапия: кислород ма-

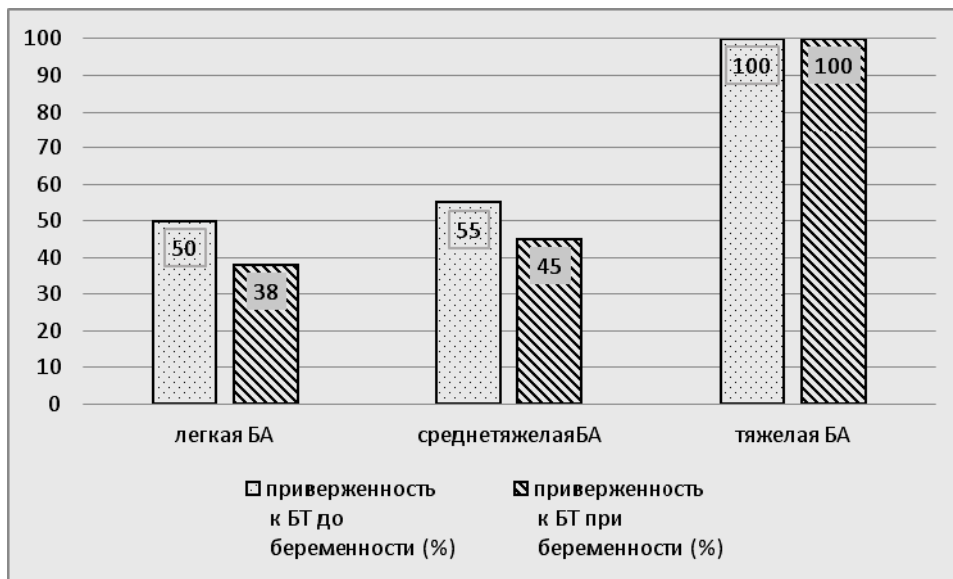
сочным способом, и ГКС и  $\beta$ 2-агонисты короткого действия через небулайзер, системные глюкокортикостероиды парентерально. Средняя длительность пребывания в отделении интенсивной терапии  $5 \pm 1,2$  суток. Четырем женщинам предварительный диагноз – впервые выявленная БА был подтвержден по данным спирографии (ОФВ<sub>1</sub>  $76 \pm 1,2\%$ , обратимость  $21 \pm 1,8\%$ ), назначена базисная терапия. Вирусологические исследования, проведенные у всех женщин группы 3, не выявили вирусов гриппа типа А или В.



**Рис. 1. Распределение беременных по степени тяжести обострений БА**

### **Этап 2. Анализ приверженности к базисной терапии до и во время беременности.**

Нарушение режима базисной терапии – одна из главных причин нарушения контроля или обострения БА, особенно среди беременных. Эта группа больных склонна самостоятельно изменять или отменять терапию, руководствуясь собственными представлениями о безопасности ингаляционных стероидов. В нашем исследовании как приверженность к лечению расценивалось соблюдение назначенных врачом дозировки и кратности приема ингаляционных стероидов (рис. 2). Выявленные изменения в приверженности к БТ оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Большинство женщин, соблюдавших режим терапии до беременности, продолжают ее и в гестационный период в том же объеме.

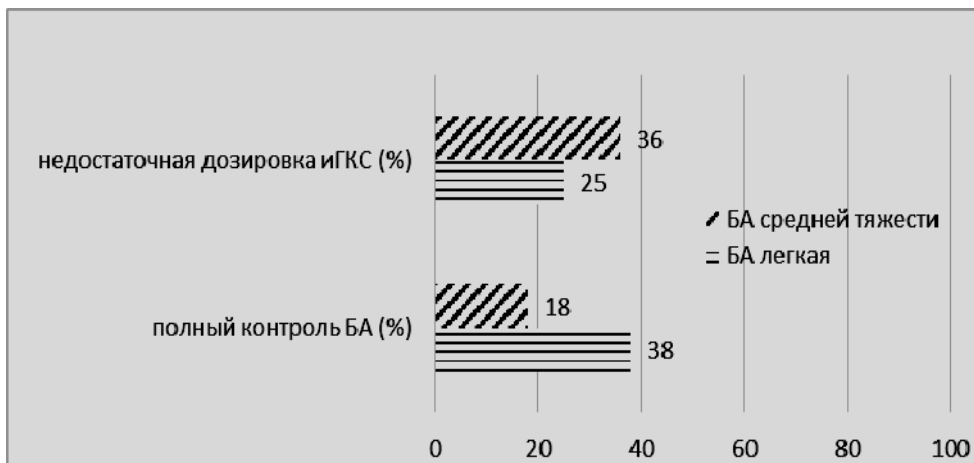


**Рис. 2.** Приверженность к базисной терапии до и во время беременности у женщин с персистирующей БА

**Этап 3. Оценка уровня контроля БА во время беременности.**

На третьем этапе исследования выявлено, что полный контроль заболевания (балл по АСТ  $\geq 20$ ) среди беременных с персистирующей БА был достигнут только у трех женщин с легким и у двух – со среднетяжелым течением, про-

должавших прием БТ в полном объеме. Анализ соответствия дозировки базисных препаратов степени тяжести БА показал, что недостаточную дозировку базисного препарата в группе легкой БА получали двое больных (25%), а в группе среднетяжелой БА – четверо (36%), в то время как женщины с тяжелым течением БА в 100% случаев получали достаточную БТ (рис. 3).



**Рис. 3.** Уровень контроля и доля больных с недостаточной дозой базисных препаратов среди беременных с легкой и среднетяжелой БА

Нарушение режима БТ, а также эпизоды респираторной инфекции приводят к возникновению нескольких обострений БА во время беременности, что будет показано на следующем клиническом примере.

Беременная Т., 31 год, была госпитализирована в отделение интенсивной терапии с ди-

агнозом: вторая беременность, 23 недели, бронхиальная астма средней тяжести, неконтролируемое течение, тяжелое обострение, ДН 1.

Из анамнеза известно, что диагноз бронхиальная астма был установлен в 13 лет, базисные препараты принимает нерегулярно. Предыдущая беременность сопровождалась утяжелением

течения БА. Ухудшение состояния произошло за 4 дня до госпитализации. На фоне повышения температуры до субфебрильных цифр и катаральных явлений усилилась одышка и участились приступы сухого кашля. Прием вентолина через небулайзер до 6 раз в день не давал ожидаемого клинического эффекта.

На момент поступления в отделение интенсивной терапии состояние тяжелое,  $t$  37,6°C, одышка в покое, сатурация 91%, частота дыхательных движений 28 в мин., тахикардия (100 уд. в мин.). Над легкими выслушивается большое количество сухих свистящих хрипов. В общем анализе крови лейкоцитоз 10 Т/л и лимфопения 6%. Рентген грудной клетки в прямой и боковой проекциях инфильтративных изменений не выявил.

Пациентка Т. находилась в реанимационном отделении в течение 5 дней. На фоне проводимой терапии: кислород масочным способом (фракция кислорода во вдыхаемой смеси 40%), вентолин 2,5 мг и пульмикорт 0,5 мг через небулайзер, «Медрол» 32 мг/сутки, состояние значительно улучшилось. После выписки из отделения интенсивной терапии проведены спирометрия и консультация пульмонолога. Выставлен диагноз: персистирующая БА, средней тяжести, неконтролируемое течение, умеренные нарушения ФВД по обструктивному типу. Назначена терапия: «Симбикорт турбухайлер» (будесонид 160 мкг+ формотерол 4,5 мкг) по 1 вдоху два раза в день и вентолин по требованию.

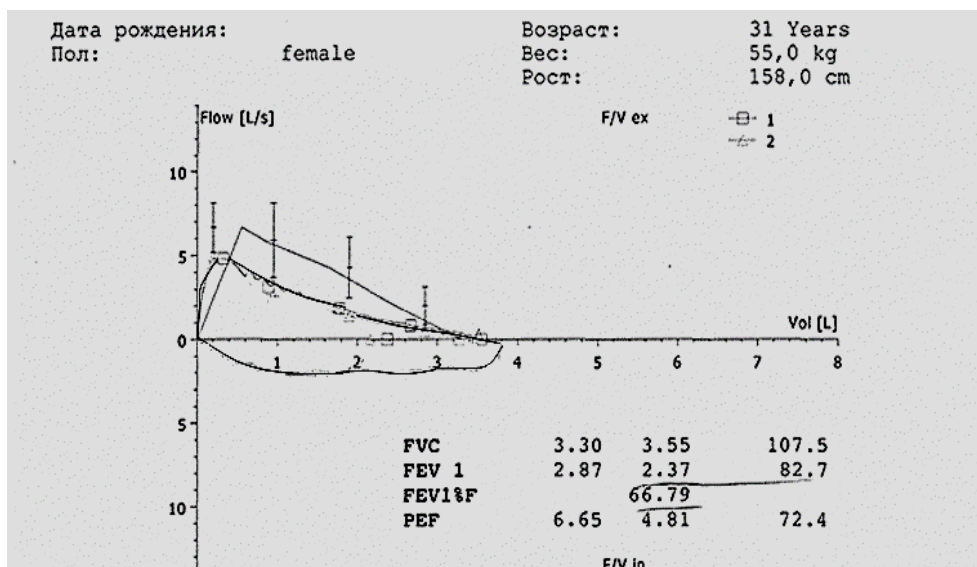


Рис. 3. Спирограмма пациентки Т. после 5 дней пребывания в отделении интенсивной терапии

В течение следующего месяца пациентка Т. продолжала нарушать режим базисной терапии и перенесла еще одно обострение средней тяжести. От госпитализации отказалась, лечилась амбулаторно: вентолин 2,5 мг и пульмикорт 0,5 мг через небулайзер 4 раза в день. На седьмой день терапии на фоне значительного улучшения состояния переведена на прием препарата «Симбикорт» в прежней дозировке. Через 2 недели после перенесенного обострения, на фоне соблюдения терапии показатели ФВД значительно улучшились (рис. 4).

Дальнейшее наблюдение показало, что на фоне адекватной дозы базисного препарата у пациентки Т. с 28-й недели беременности не было ни одного обострения, к 34-й неделе –

достигнут частичный контроль заболевания (АСТ 17 баллов), значительно улучшилась ФВД (рис. 5).

Роды произошли на 38 неделе беременности живой девочкой, вес 3,300 г, рост 50 см.

Нами был получен ряд данных, которые согласуются с результатами зарубежных коллег, так, показана связь обострений астмы с перенесенной вирусной инфекцией, нарушением режима или недостаточностью базисной терапии. При этом, по данным Murphy V. E. et al., 2006, большинство обострений БА приходится на второй триместр беременности, но в нашем исследовании 18 (72%) женщин с обострением имели срок гестации 28 недель и более.

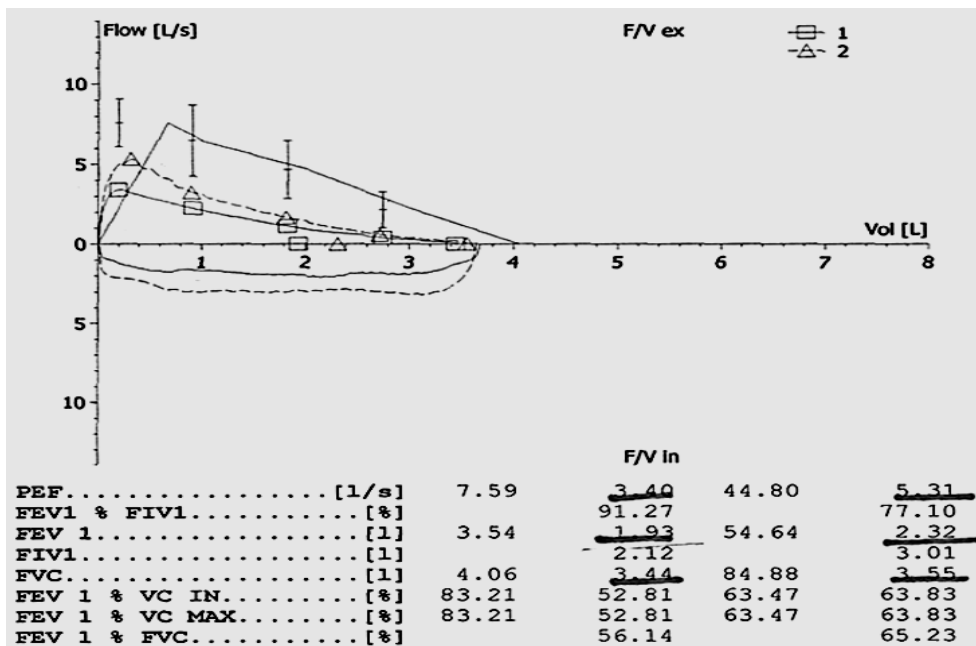


Рис. 4. 1 – спирограмма во время обострения; 2 – спирограмма через две недели после возобновления приема базисных препаратов

Следует отметить, что у 17 (68%) беременных обострение БА протекало на фоне симптомов инфекции верхних дыхательных путей разной степени выраженности. При этом у 70 % былотягощенный эпидемиологический анамнез в виде контакта с больными респираторными ин-

фекциями членами семьи. Ни одна беременная, перенесшая обострение БА, или члены ее семьи не были вакцинированы от гриппа. Хотя данные Rastogi D. et al., 2006 показали, что вакцинация против гриппа среди беременных с БА снижает риск обострений на 50% [12].

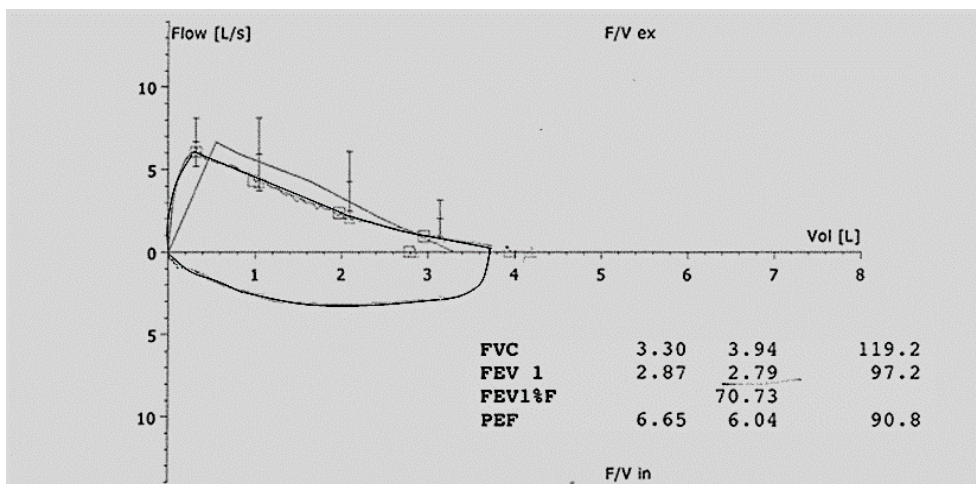


Рис. 5. Спирограмма на 32-й неделе беременности

В метаанализе Murphy V. E. et al., 2011 обеспокоенность женщин относительно безопасности базисной терапии для плода рассматривается как основная причина снижения приверженности к лечению, однако в нашем исследовании изменения в приверженности к базисной терапии до и во время беременности

оказались статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ). Большинство женщин, соблюдавших режим терапии до беременности и получивших от нее ожидаемый клинический эффект, продолжают ее и в гестационный период в том же объеме. При этом наибольшая приверженность к терапии вы-

явлена у женщин с тяжелой астмой, получающих высокие дозы ингаляционных гормонов.

### ВЫВОДЫ

1. 71% беременных перенесли обострения разной степени тяжести, которые развивались на фоне симптомов инфекции верхних дыхательных путей. Это еще раз подчеркивает роль респираторных вирусов в развитии обострений бронхиальной астмы и необходимости проведения специфической профилактики (вакцинация), если сезонное повышение уровня заболеваемости респираторными вирусными инфекциями совпадает со вторым или третьим триместрами беременности, особенно у женщин с БА.

2. Получены данные о том, что приверженность к базисной терапии до и во время бере-

менности в исследуемой группе не имела достоверных различий. Таким образом, можно предположить, что приверженность к базисной терапии до беременности и ее соответствие степени тяжести заболевания – способствуют достижению контроля БА в гестационный период.

3. Ухудшение контроля БА во время беременности может быть обусловлено не только нарушением базисной терапии, но и ее недостаточностью, на фоне физиологических изменений. Это говорит о необходимости контроля течения заболевания с использованием простых и доступных методик (АСТ и спирометрия) и своевременной консультации пульмонолога для пересмотра базисной терапии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перцева Т.А. Инфекционное обострение бронхиальной астмы / Т.А. Перцева, В.В. Дмитреченко // Здоровье Украины. – 2010. – тематический номер. – С. 6.

2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

3. Тест по контролю над астмой (АСТ). ГлаксосмитКляйн, 2010 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.astmatest.ru/what\\_is\\_act.html](http://www.astmatest.ru/what_is_act.html).

4. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification / M. Schatz, M.P. Dombrowski, R. Wise, [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 283.

5. Chambers K. Asthma education and outcomes for women of childbearing age / K. Chambers // *Case Manager.* – 2003. – Vol. 14.– P. 58-61.

6. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes / J.A. Namazy, V.E. Murphy, H. Powell [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 1082-1090.

7. Enriquez R. Effect of maternal asthma and asthma control during pregnancy and perinatal outcomes / R. Enriquez, M.R. Griffen, K.N. Carroll [et al.] // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 625-628.

8. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations / P. Mallia, M. Contoli, G. Caramori [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 73-97.

9. Global strategy for asthma management and prevention report 2013 [Internet]. – Available from: <http://www.ginasthma.org>.

10. Kwon H. L. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: Estimates from National Health Surveys / H.L. Kwon, K. Belanger, M.B. Bracken // *Ann. Epidemiology.* – 2003. – Vol. 13.– P. 317-324.

11. Severe asthma exacerbations during pregnancy / V.E. Murphy, P. Gibson, P.I. Talbo [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005.– Vol. 106. – P. 1046-8.

12. T-helper type 2 polarization among asthmatics during and following pregnancy / D. Rastogi, C. Wang, C. Lendor [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2006. – Vol. 36. – P. 892.

### REFERENCES

1. Pertseva TA, Dmitrichenko VV. [Infectious exacerbation of asthma]. *Zdorov'e Ukrainy.* 2010;6. Russian.

2. Rebrova OY. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. *Media Sfera,* 2002;312. Russian.

3. Asthma Control Test (ACT) [Internet]. GlaxoSmithKline, 2010. Available from: [http://www.astmatest.ru/what\\_is\\_act.html](http://www.astmatest.ru/what_is_act.html).

4. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:283.

5. Chambers K. Asthma education and outcomes for women of childbearing age. *Case Manager* 2003;14:58.

6. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013;41:1082–90.

7. Enriquez R, Griffen MR, Carroll KN, et al. Effect of maternal asthma and asthma control during pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:625.

8. Mallia P, Contoli M, Caramori G. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des.* 2007;13(1):73–97.

9. Global strategy for asthma management and prevention, report 2013 [Internet]. GINA, 2013. Available from: <http://www.ginasthma.org>.

10. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: Estimates from National Health Surveys. *Annals of Epidemiology* 2003;13:317–24.

11. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, et al. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1046.

12. Rastogi D, Wang C, Lendor C, et al. T-helper type 2 polarization among asthmatics during and following pregnancy. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:892.

Стаття надійшла до редакції  
13.03.2014



УДК 616.24-002-036-08:615.33:330.133

Я.О. Дзюблик

### ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ІV КЛІНІЧНОЇ ГРУПИ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
вул. М. Амосова, 10, Київ, 03680, Україна  
SO “National institute of phthisiology and pulmonology  
named after F.G. Yanovsky, NAMS of Ukraine”  
M. Amosova str., 10, Kiev, 03680, Ukraine  
e-mail: dzublik@yahoo.com

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, антибіотики, ефективність лікування, вартість

**Key words:** community-acquired pneumonia, antibiotics, effectiveness of treatment, cost

**Реферат.** Оптимизация антибактериальной терапии больных внебольничной пневмонией IV клинической группы. Дзюблик Я.А. Цель исследования: изучение клинической и экономической эффективности дифференцированных режимов эмпирической ступенчатой антибиотикотерапии больных внебольничной пневмонией (ВП) IV клинической группы. Материалы и методы. В исследование включили 42 пациента с ВП тяжелого течения без наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по медицинским показаниям. Пациенты данной группы были рандомизированы простым методом в соотношении 1:1:1 в три подгруппы в зависимости от использованных схем эмпирической ступенчатой антибиотикотерапии: внутривенное применение амоксициллина/клавуланата, либо цефтриаксона, либо эртапенема в комбинации с азитромицином. После стабилизации состояния больного через 3–4 дня терапия заменялась соответственно на пероральный прием амоксициллина/клавуланата, цефуроксима аксетила в комбинации с азитромицином, либо пероральную монотерапию левофлоксацином. Сравнительная оценка эффективности режимов антибиотикотерапии проводилась по клинико-лабораторным и фармакоэкономическим показателям. Результаты. Анализ динамики результатов клинико-лабораторных и рентгенологических исследований свидетельствует, что проведенная эмпирическая ступенчатая антибактериальная терапия способствовала достижению практически одинаковых ( $p > 0,05$ ) позитивных результатов во всех подгруппах: у 78,6±11,0% больных 1-й подгруппы (выздоровление – у 28,6±12,1, улучшение – у 49,4±13,2%), у 71,4±12,1% больных 2-й подгруппы (выздоровление и улучшение – у 35,7±12,8%) и у 85,7±9,4% больных 3-й группы (выздоровление и улучшение у 42,9±13,2%) ( $p > 0,05$ ). Выводы. Основу лечения больных ВП должна составлять антибактериальная терапия, которая всегда является



емпіричної і диференційованої в залежності від тяжкості течення захворювання, наявності супутньої патології і предшествовавшего приєму антибактеріальних препаратів в течение 3 мес. до початку захворювання. У хворих ВП з тяжким теченням без наявності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, котрих госпіталізували в відділення реанімації і інтенсивної терапії, емпірична ступенчаста антибіотикотерапія захищеним амінопеніциліном (амоксцилілін/клавуланат) в комбінації з макролідом (азитромицин), або цефалоспорином III покоління (цефтріаксон) в комбінації з макролідом (азитромицин), або карбапенемом (ертাপенем) в комбінації з макролідом (азитромицин) являється однаково високоєфективною і безпечною ( $p > 0,05$ ). Фармакоєкономічно цілесообразно рекомендувати для лікування хворих ВП IV клінічної групи використовувати комбіновану ступенчасту антибактеріальну терапію — парентерально амоксицилілін/клавуланат або цефтріаксон в поєднанні з азитромицином. Після стабілізації клінічного стану хворого лікування слід продовжити пероральними формами амоксициліліну/клавуланата або цефуроксима аксетилу в поєднанні з азитромицином.

**Abstract. Optimizing antibiotic therapy of group IV community-acquired pneumonia patients. Dziublyk Ya.O.**

The aim of the study was to evaluate the clinical and economical effectiveness of differentiated antibacterial therapy of group IV patients with community-acquired pneumonia (CAP). Materials and methods. 42 patients, admitted to the hospital with severe CAP without risk factors for *P. aeruginosa* infection were randomized in three groups in 1:1:1 ratio. All patients received sequential antibacterial therapy with i.v. amoxicillin/clavulanate or ceftriaxone, or ertapenem in combination with azithromycin switched to oral amoxicillin/clavulanate, cefuroxime axetil in combination with oral azithromycin or levofloxacin, respectively, after initial improvement in 3–4 days. A comparative effectiveness analysis was performed based on clinical, laboratory and economic data. Results. Treatment outcomes in all subgroups of patients were similar: in 1st subgroup the cure rate was  $(28,6 \pm 12,1) \%$ , improvement – in  $(49,4 \pm 13,2) \%$  of patients; in 2nd and 3rd subgroups the cure/improvement rates were  $(35,7 \pm 12,8)$  and  $(42,9 \pm 13,2) \%$ , respectively ( $p > 0,05$ ). Conclusion. Antibacterial therapy, always empiric and differentiated depending on severity of disease, concomitant conditions and previous use of antibiotics within 3 months of the onset of the disease, is a milestone of treatment of CAP patients. A sequential antibiotic therapy with either aminopenicillin (amoxicillin/clavulanate) of 3rd generation cephalosporin (ceftriaxone/cefuroxime axetil) in combination with macrolide (azithromycin) or carbapenem (ertapenem, followed by levofloxacin) is recommended in hospitalized clinical group IV CAP patients without risk factors for *P. aeruginosa* infection. In current group of patients pharmacoeconomic analysis confirmed the expediency of administration a sequential antibiotic therapy with parenteral amoxicillin/clavulanate or ceftriaxone in combination with azithromycin, followed by oral amoxicillin/clavulanate or cefuroxime axetil in combination with azithromycin upon stabilization of patient's condition.

Негоспітальна пневмонія (НП) — гостре захворювання, яке виникло за межами стаціонару та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи. НП є широко розповсюдженою патологією [2, 4, 5]. Згідно з офіційними статистичними даними, захворюваність на пневмонію у 2012 р. в Україні становила 414,4, а смертність 11,8 випадку на 100 000 населення [3]. Найвищою летальністю від пневмонії є серед пацієнтів IV клінічної групи, де цей показник може досягати 15–30% [2, 4, 6]. Основними збудниками НП тяжкого перебігу є *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *M. pneumoniae* та віруси [7, 8, 9]. Основним принципом лікування пацієнтів із тяжким перебігом НП є проведення емпіричної антибіотикотерапії з урахуванням даних щодо локальної антибіотикорезистентності актуальних збудників захворювання.

Метою дослідження було вивчення клінічної й економічної ефективності диференційованих

режимів емпіричної ступеневої антибіотикотерапії хворих на НП IV клінічної групи.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

У дослідження включили 42 хворих на НП з тяжким перебігом без наявності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, які потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Діагноз НП верифікували за результатами оцінки клінічних, рентгенологічних (оглядова рентгенографія органів грудної клітки у прямій і боковій проекціях) і лабораторних (загальний аналіз крові) даних [2, 4, 5]. негайно після встановлення діагнозу розпочинали антибактеріальну терапію. Пацієнтів рандомізували простим методом у співвідношенні 1:1:1 у 3 підгрупи залежно від застосованих схем емпіричної ступеневої антибіотикотерапії: внутрішньовенне введення захищеного амінопеніциліну в комбінації з макролідом або цефалоспорином III покоління в комбінації з макролідом, або неантисиньогнійного карбапенему в комбінації з макролідом. Після стабілізації клінічного стану хворого, згідно з рекомендаціями ряду національних і міжнародних консенсусів, переходили на

пероральний прийом захищеного амінопеніциліну або цефалоспориноу II покоління, або респіраторного фторхінолону [2, 4, 7, 8].

Хворим 1-ї підгрупи (14 пацієнтів) призначали внутрішньовенно комбінацію амоксициліну/клавуланату (Аугментин, «GSK», Велика Британія) у дозі 1,2 г 3 рази на добу з азитроміцином (Сумамед, «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 4–6 діб (у середньому 5,3 доби). Після цього антибактеріальну терапію продовжили пероральними формами амоксицилін/клавуланату (Аугментин, «GSK», Велика Британія) у дозі 1000 мг 2 рази на добу протягом 8–10 діб (у середньому 8,6 доби) в поєднанні з азитроміцином (Сумамед, «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб.

Другу підгрупу склали 14 пацієнтів НП, які отримували внутрішньовенно комбінацію цефтриаксону (Цефтриаксон, «Дарниця», Україна) у дозі 2 г 1 раз на добу з азитроміцином (Сумамед, «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 4–6 діб (у середньому 5,3 доби). Після цього антибактеріальна терапія була продовжена пероральними формами цефуроксиму аксетилу (Зіннат, «GSK», Велика Британія) у дозі 500 мг 2 рази на добу під час прийому їжі протягом 9–10 діб (у середньому 9,4 доби) в поєднанні з азитроміцином (Сумамед, «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб.

Хворим 3-ї підгрупи (14 осіб) призначали внутрішньовенно комбінацію ертапенему (Інванз, «Мерк Шарп Доум», США) у дозі 1 г 1 раз на добу протягом 4–6 діб (у середньому 4,9 доби) з азитроміцином (Сумамед, «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу. Після цього терапію продовжили пероральною формою левофлоксацину (Таванік, «Авентіс Фарма», Франція) у дозі 500 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі протягом 7–9 діб (у середньому 7,6 доби).

Аналіз ефективності лікування проводили за такими показниками, як температура тіла, задишка, кашель, виділення мокротиння, хрипи в легенях, кількість лейкоцитів крові та ШОЕ.

Рентгенологічне дослідження у пацієнтів з НП проводили на початку захворювання і не раніше ніж через 14 днів після початку антибактеріальної терапії. В окремих випадках його виконували і в більш ранні терміни — при виникненні ускладнень або в разі суттєвої зміни клінічної картини захворювання.

Фармакоекономічний аналіз антимікробної хіміотерапії провели у всіх пацієнтів з НП, які завершили дослідження згідно з протоколом, а також у хворих, лікування яких препаратами дослідження призупинили у зв'язку з їх клініч-

ною неефективністю. При проведенні фармако-економічного дослідження порівнювали клінічну ефективність, безпеку та вартість застосованих схем емпіричної ступеневої антибіотикотерапії [9].

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Середній вік хворих 1-ї підгрупи становив  $50,6 \pm 2,9$  року (табл. 1). На початку лікування у  $14,3 \pm 9,4\%$  хворих температура тіла не перевищувала  $38^\circ\text{C}$ , у  $28,6 \pm 12,1\%$  — не перевищувала  $39^\circ\text{C}$  та в  $57,1 \pm 13,2\%$  — була вище  $39^\circ\text{C}$ .

Задишка при звичайному повсякденному фізичному навантаженні турбувала  $100\%$  хворих. В усіх пацієнтів був кашель, який у  $92,9 \pm 6,9\%$  випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійного або гнійного мокротиння. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували в усіх пацієнтів над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів у крові становила  $16,2 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ —  $37,9 \pm 5,7$  мм/год. Супутні захворювання (хронічний синусит, хронічний гастрит, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма) виявили в 10 (71,4%) пацієнтів.

Середній вік хворих 2-ї підгрупи становив  $52,3 \pm 3,0$  року (табл. 1). На початку лікування у  $7,1 \pm 6,9\%$  хворих температура тіла не перевищувала  $38^\circ\text{C}$ , у  $35,7 \pm 12,8\%$  — не перевищувала  $39^\circ\text{C}$  та в  $64,3 \pm 12,8\%$  — була вище  $39^\circ\text{C}$ .

Задишка при звичайному фізичному навантаженні турбувала  $100\%$  пацієнтів. В усіх хворих був кашель, який у  $100\%$  випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійного або гнійного мокротиння. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у  $92,9 \pm 6,9\%$  пацієнтів над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів у крові становила  $15,0 \pm 1,9 \times 10^9/\text{л}$ , а ШОЕ —  $32,4 \pm 4,7$  мм/год. Супутні захворювання (хронічний гастрит, хронічний етмоїдит, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, ХОЗЛ, хронічна ниркова недостатність) виявили у 9 (64,3%) хворих.

Середній вік пацієнтів 3-ї підгрупи становив  $48,6 \pm 4,5$  року (табл. 1). На початку лікування у  $21,4 \pm 11,0\%$  хворих температура тіла не перевищувала  $38^\circ\text{C}$ , у  $28,6 \pm 12,9\%$  — не перевищувала  $39^\circ\text{C}$  та в  $50,0 \pm 13,4\%$  — була вище  $39^\circ\text{C}$ .

Задишка при звичайному фізичному навантаженні турбувала  $100\%$  хворих. В усіх пацієнтів був кашель, який у  $100\%$  випадків супроводжувався виділенням незначної кількості (до 50 мл на добу) слизисто-гнійного або гнійного

мокротиння. Крепітуючі хрипи в легенях вислуховували у 85,7±9,4% хворих над зоною проекції запальної інфільтрації в легенях. Кількість лейкоцитів у крові становила 17,6±1,5×10<sup>9</sup>/л, а ШОЕ

— 40,8±4,9 мм/год. Супутні захворювання (хронічний синусит, хронічний панкреатит, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма) виявили у 7 (50,0 %) пацієнтів.

Таблиця 1

**Клінічна характеристика хворих на НП ІV клінічної групи до початку лікування (M±m)**

Показник	Підгрупа хворих		
	1-а (n = 14)	2-а (n = 14)	3-я (n = 14)
Вік, роки	50,6 ± 2,9	52,3 ± 3,0	48,6 ± 4,5
Температура тіла:			
< 37 °C ≤ 38 °C, % хворих	14,3 ± 9,4	7,1 ± 6,9	21,4 ± 11,0
> 38 °C ≤ 39 °C, % хворих	28,6 ± 12,1	35,7 ± 12,8	28,6 ± 12,9
> 39 °C	57,1 ± 13,2	64,3 ± 12,8	50,0 ± 13,4
Задихка, % хворих	100	100	100
Кашель, % хворих	100	100	100
Виділення мокротиння, % хворих	92,9 ± 6,9	100	100
Крепітуючі хрипи в легенях, % хворих	100	92,9 ± 6,9	85,7 ± 9,4
Кількість лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	16,2 ± 2,3	15,0 ± 1,9	17,6 ± 1,5
ШОЕ, мм/год	37,9 ± 5,7	32,4 ± 4,7	40,8 ± 4,9

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено (p > 0,05).

Таким чином, наведені дані свідчать про повну зіставність трьох підгруп за усіма показниками дослідження: вік хворих, клініко-рентгенологічні дані, результати лабораторних аналізів.

Динаміка основних клінічних проявів НП у процесі лікування хворих трьох підгруп була однаково (p>0,05) вираженою — позитивні зміни виявили в більшості випадків уже на 3-й день від початку антибактеріальної терапії (табл. 2). Проте температура тіла залишалась фебрильною у 21,4±11,0% пацієнтів 1-ї підгрупи, у 28,6±12,1% — 2-ї та в 14,3±9,4% — 3-ї, що супроводжувалось деяким посиленням кашлю, збільшенням виділення мокротиння та кількості лейкоцитів у крові, а також підвищенням ШОЕ. Під час рентгенологічного дослідження у цих хворих виявили збільшення інфільтрації в легенях. Такі зміни перебігу захворювання роз-

цінили як неефективність призначеної антибіотикотерапії, що й стало підставою для заміни її на альтернативні антибактеріальні препарати, які дали змогу досягти позитивних результатів лікування. Цим хворим призначили внутрішньовенне введення меропенему (Меронем, «Astra Zeneca», Велика Британія) у дозі 1 г 3 рази на добу протягом 3–5 діб (у середньому 3,7 доби) в комбінації з левофлоксацином (Таванік, «Авентіс Фарма», Франція) у дозі 500 мг 1 раз на добу протягом 3–5 діб (у середньому 3,7 доби).

Достатньо інтенсивною була динаміка задихки – вона залишалась тільки в 14,3% пацієнтів 1-ї підгрупи, у 21,4% — 2-ї та в 7,1% — 3-ї (табл. 3). Динаміка кашлю, виділення мокротиння та наявності крепітуючих хрипів у легенях були менш вираженими, однак після лікування і ці симптоми зникли у переважної більшості хворих.

**Клінічна характеристика хворих на НП ІV клінічної групи через 72 год. від початку лікування (M±m)**

Показник	Підгрупа хворих		
	1-а (n = 14)	2-а (n = 14)	3-я (n = 14)
Температура тіла:			
< 37 °С, % хворих	21,4 ± 11,0	14,3 ± 9,4	28,6 ± 12,1
> 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	50,0 ± 13,4	64,3 ± 12,8	57,2 ± 13,2
> 38 °С ≤ 39 °С, % хворих	7,1 ± 6,9	14,3 ± 9,4	7,1 ± 6,9
> 39 °С, % хворих	14,3 ± 9,4	14,3 ± 9,4	7,1 ± 6,9
Задишка, % хворих	57,1 ± 13,2	64,3 ± 12,8	50,0 ± 13,4
Кашель, % хворих	85,7 ± 9,4	100,0	92,9 ± 6,9
Виділення мокротиння, % хворих	78,6 ± 11,0	92,9 ± 6,9	71,5 ± 12,1
Крепітуючі хрипи в легенях, % хворих	71,5 ± 12,1	85,7 ± 9,4	85,7 ± 9,4

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено (p > 0,05).

Після лікування температура тіла була субфебрильною лише у 21,4±11,0% хворих 1-ї та 2-ї підгруп і в 14,3±11,0% — 3-ї (табл. 3).

Позитивна клінічна динаміка супроводжувалась достовірним покращанням показників клінічного аналізу крові. Після лікування достовірно (p<0,05) зменшилась кількість лейкоцитів у крові у пацієнтів всіх підгруп: 1-ї — до 9,5±1,4 x 10<sup>9</sup>/л, 2-ї — до 8,4±1,5 x 10<sup>9</sup>/л та 3-ї — до 6,9±1,2 x 10<sup>9</sup>/л (p>0,05) (табл. 3). Такою ж значною була динаміка ШОЕ. Після лікування цей показник достовірно (p<0,05) знизився у хворих усіх підгруп: 1-ї — до 11,5±2,9, 2-ї — до 12,9±1,8 мм/год та 3-ї — до 8,9±2,2 мм/год (p>0,05).

При рентгенологічному обстеженні, проведеному на 14-й день від початку лікування, повне зникнення інфільтративних змін у легенях виявили у 28,6±12,1% хворих 1-ї підгрупи, у 35,7±12,8% — 2-ї та у 42,9±13,2% — 3-ї (p>0,05).

При оцінці безпеки та переносимості антибактеріальної терапії не встановили достовірних відмінностей за частотою виникнення небажаних явищ між підгрупами порівняння, які зареєстрували у 28,6±12,1% хворих 1-ї підгрупи, у 35,7±12,8% — 2-ї та в 21,4±11,0% — 3-ї (p>0,05). Усі наявні небажані явища були незначно ви-

раженими та не вимагали відміни або корекції призначеної терапії. Найчастіше у хворих усіх підгруп виявляли головний біль, нудоту, діарею та транзиторне підвищення рівня АЛТ.

Аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена емпірична ступенева антибактеріальна терапія сприяла досягненню практично однакових (p>0,05) позитивних результатів в усіх підгрупах: у 78,6±11,0% хворих 1-ї підгрупи (одужання — у 28,6±12,1%, покращання — у 49,4±13,2%), у 71,4±12,1% — 2-ї (одужання та покращання — по 35,7±12,8%) та у 85,7±9,4% 3-ї (одужання і покращання — по 42,9±13,2% (p>0,05)).

У структурі загальної вартості лікування хворих на НП ІV клінічної групи (табл. 4) найбільш суттєвими були витрати на антибактеріальну терапію. Частка цих витрат у 1–3-ї підгрупах відповідно становила 82,1; 83,3 та 89,7 % від загальної вартості лікування. У той же час вартість антибіотиків дослідження становила в 1–2-ї підгрупах відповідно 45,3 і 35,8%, а в 3-ї — 80,9% від вартості всієї антибіотикотерапії, яка в свою чергу становила відповідно 94,9; 95,0 та 97,2% від загальних витрат на всю медикаментозну терапію.

### Клінічна характеристика хворих на НП ІV клінічної групи наприкінці лікування (M±m)

Показник	Підгрупа хворих		
	1-а (n = 14)	2-а (n = 14)	3-я (n = 14)
Температура тіла:			
< 37 °С, % хворих	78,6 ± 11,0	78,6 ± 11,0	85,7 ± 9,4
< 37 °С ≤ 38 °С, % хворих	21,4 ± 11,0	21,4 ± 11,0	14,3 ± 9,4
Задихка, % хворих	14,3 ± 9,4	21,4 ± 11,0	7,1 ± 6,9
Кашель, % хворих	28,6 ± 12,1	28,6 ± 12,1	35,7 ± 12,8
Виділення мокротиння, % хворих	28,6 ± 12,1	21,4 ± 11,0	35,7 ± 12,8
Крепінючі хрипи в легенях, % хворих	14,3 ± 9,4	35,7 ± 12,8	21,4 ± 11,0
Кількість лейкоцитів в крові, 10 <sup>9</sup> /л	9,5 ± 1,4	8,4 ± 1,5	6,9 ± 1,2
ШОЕ, мм/год.	11,5 ± 2,9	12,9 ± 1,8	8,9 ± 2,2

Примітка: достовірних відмінностей за частотою наведених показників між підгрупами хворих не виявлено (p > 0,05).

Витрати на лабораторні й діагностичні дослідження в 1–3-й підгрупах становили значно меншу частку загальної вартості лікування (відповідно 11,5; 10,4 та 6,5 %).

Слід відмітити, що вартість антибіотиків дослідження в 1-й підгрупі була достовірно вищою, ніж у 2-й підгрупі, хоча витрати на всю антибіотикотерапію мали протилежну тенденцію

— у 2-й підгрупі вони виявились достовірно більшими, ніж у 1-й підгрупі. Вартість же антибіотиків дослідження і витрати на всю антибіотикотерапію в 3-й підгрупі були достовірно вищими, ніж у 1-й та 2-й підгрупах. У свою чергу, вартість інших видів витрат у підгрупах суттєво не відрізнялись (p > 0,05).

### Показники витрат на лікування одного хворого на НП ІV клінічної групи, грн. (M±m)

Види витрат	Підгрупа хворих		
	1-а (n = 14)	2-а (n = 14)	3-я (n = 14)
Вартість антибіотиків дослідження	1030,8 ± 13,6	955,9 ± 12,5*	3612,0 ± 16,3*#
Вартість засобів для введення антибіотиків дослідження	116,4 ± 8,2	99,3 ± 7,4	94,8 ± 6,9
Вартість трудових витрат на введення антибіотиків дослідження	157,1 ± 10,8	134,9 ± 9,6	140,3 ± 9,4
Вартість всієї антибіотикотерапії	2275,6 ± 15,2	2670,1 ± 16,4*	4463,8 ± 18,3*#
Вартість іншої медикаментозної терапії	121,9 ± 7,4	140,9 ± 8,1	130,6 ± 6,7
Вартість лабораторних і діагностичних досліджень	317,5 ± 9,1	332,0 ± 9,6	321,6 ± 8,2
Вартість консультацій спеціалістів	56,4 ± 5,2	62,8 ± 6,0	61,2 ± 5,7
Загальна вартість лікування	2771,4 ± 13,8	3205,8 ± 14,7*	4977,2 ± 16,3*#

Примітка: \* — достовірна різниця між 1-ю та 2-ю підгрупами (p < 0,05); # — достовірна різниця між 1-ю та 3-ю підгрупами (p < 0,05); + — достовірна різниця між 2-ю та 3-ю підгрупами (p < 0,05).

## ВИСНОВКИ

1. Основу лікування хворих на НП повинна складати антибактеріальна терапія, яка завжди є емпіричною і диференційованою залежно від тяжкості перебігу захворювання, наявності супутньої патології та попереднього прийому антибактеріальних засобів впродовж 3 міс. до початку захворювання.

2. У хворих на НП з тяжким перебігом без наявності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, які потребували госпіталізації у ВІГ, емпірична ступенева антибіотикотерапія захищеним амінопеніциліном (амоксицилін/клавуланат) у комбінації з макролідом (азитроміцин) або цефалоспорином III покоління (цефтриаксон)

у комбінації з макролідом (азитроміцин), або карбапенемом (ертапенем) у комбінації з макролідом (азитроміцином) є однаково високоєфективною та безпечною ( $p > 0,05$ ).

3. Фармакоєкономічно доцільно рекомендувати для лікування хворих на НП IV клінічної групи застосувати комбіновану ступеневу антибактеріальну терапію — парентерально амоксициліну/клавуланат або цефтриаксон у поєднанні з азитроміцином. Після стабілізації клінічного стану хворого лікування слід продовжувати пероральними формами амоксициліну/клавуланату або цефуроксиму аксетилу в поєднанні з азитроміцином.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мостовий Ю.М. Фармакоепідеміологічні та фармакоєкономічні дослідження у медицині: навч. посібник / Ю.М. Мостовий, Г.І. Томашкевич, Т.В. Константинович-Чічірельо. – Вінниця, 2003. – 79 с.

2. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) Частина 2 / Ю.І. Фещенко [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2013. – № 1. – С. 5–21.

3. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби легень монологічного та алергологічного профілю в Україні за 2006–2012 рр. / під. ред. Ю.І. Фещенко. – К., 2013. – 46 с.

4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ № 128 від 19.03.2007 р. – К.: Велес, 2007. – 146 с.

5. Фещенко Ю.І. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей / Ю.І. Фещенко, А.Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 4. – С. 5–8.

6. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов // Клинич. микробиология. Антимикробная. химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 186–225.

7. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults : update 2009 / W. S. Lim [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64, Suppl. III. – P. iii1–iii55.

8. ERS Guidelines for the management of adult Lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, G. Huchon [et al.] // Eur. Resp. J. – 2005. – Vol. 26. – P. 1138–1180.

9. File T.M. Community-acquired pneumonia / T.M. File // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1991–2001.

## REFERENCES

1. Mostoviy YuM, Tomashkevich GI, Konstantinovich-Chicherelyo TV. [Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics medical studies]. Vinnitsa. 2003;79. Ukrainian.

2. Feshchenko YuI. [Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibacterial therapy (draft clinical guidelines) part 2]. Ukrainian pulmonology Journal. 2013;1: 5–21. Ukrainian.

3. Feshchenko YuI. [Comparative data on prevalence of pulmonary diseases and health care provision to pulmonology and allergology patients in Ukraine for 2006–2012 years]. Kiev. 2012;46. Ukrainian.

4. [Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for medical care on specialty “pulmonology” Order N 128, dated 19 Mar 2007]. Kyiv, Veles. 2007;146. Ukrainian.

5. Feshchenko YuI. [Rational antibiotic therapy of patients with low respiratory tract infections]. Ukrainian pulmonology Journal. 2009;4:5–8. Russian.

6. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS. [Community-acquired pneumonia in adults: diagnosis, treatment and prevention]. Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2010;12(3):186–225. Russian.

7. Lim WS. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009;64:1–55.

8. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJM. ERS Guidelines for the management of adult Lower respiratory tract infections. Eur. Resp. J. 2005;26:1138–80.

9. File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet. 2003;362:1991–2001.

Стаття надійшла до редакції  
03.04.2014

**С.Н. Крутиков,  
Ю.Л. Криворутченко,  
О.Н. Постникова,  
М.С. Крутикова,  
Т.А. Логадырь**

## **ТЯЖЕСТЬ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ, ХАРАКТЕР БАКТЕРИЕМИИ И БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ**

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» МЗ Украины  
бул. Ленина, 5/7, Симферополь, 95006, АР Крым, Украина,  
SI «Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky»  
Ministry of Public Health Ukraine,  
Lenin boulevard, 5/7, Simferopol, 95006, Crimea, Ukraine,  
e-mail: ykia@mail.ru

**Ключевые слова:** цирроз печени, поражение печени, бактериемия, бактерицидная активность сыворотки крови

**Key words:** liver cirrhosis; liver impairment; bacteremia; serum bactericidal activity

**Реферат.** Тяжкість ураження печінки, характер бактеріємії і бактерицидна активність сироватки крові у хворих на цирроз. Крутиков С.М., Криворутченко Ю.Л., Постникова О.М., Крутикова М.С., Логадир Т.О. У 80 госпіталізованих хворих з циррозом печінки (ЦП) досліджено залежність частоти виникнення і тяжкості бактеріємії від ступеня ураження печінки, бактерицидної активності сироватки крові (БАС) та рівнів С-реактивного білка (СРБ) і гранулоцит-колонієстимулюючого фактора (Г-КСФ). Доведено, що факторами ризику розвитку бактеріємії є високий ступінь декомпенсації циррозу, що виявляється за класифікацією Чайлд-Пью, та низькі рівні БАС, СРБ і Г-КСФ. Пацієнти з ЦП класу А мали найбільш високі показники БАС, СРБ і Г-КСФ. Лише у 14,3% з них була тяжка бактеріємія, яка характеризувалася виділенням з крові мікроорганізмів різних типів. Ще у 14,3% хворих була мени тяжка форма бактеріємії, пов'язана з виділенням мікробів одного типу. У пацієнтів з ЦП класу В зазначені показники мали проміжні значення. Тяжку бактеріємію виявляли у 52,6%, а мени тяжку – у 21,1% хворих. У пацієнтів з ЦП класу С показники БАС, СРБ і Г-КСФ були низькими. Тяжку бактеріємію мали 62,6%, а мени тяжку – 25% таких хворих.

**Abstract.** The rate of liver impairment, character of bacteremia and serum bactericidal activity in patients with cirrhosis. Krutikov S.N., Krivorutchenko Yu.L., Postnikova O.N., Krutikova M.S., Logadir T.A. Dependence of prevalence and severity of bacteremia on the rate of liver impairment, serum bactericidal activity (SBA), and serum concentrations of C-reactive protein (CRP) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in 80 hospitalized patients with liver cirrhosis (LC) have been studied. It was shown that risk factors associated with the development of bacteremia are high by Child-Pugh score and low SBA, CRP and G-CSF levels. Patients with LC, class A had the highest SBA, CRP and G-CSF levels. Still 14,3% of them developed less severe bacteremia associated with one type of microorganisms isolated from blood. Patients with LC, class B had intermediate SBA, CRP and G-CSF levels. They developed severe bacteremia in 52,6% of cases and less severe bacteremia – in 21,1% of cases. Patients with LC, class C had low SBA, CRP and G-CSF levels. They developed severe bacteremia in 62,5% of cases and less severe bacteremia – in 25% of cases.

Инфекции служат причиной смерти 30-50% больных циррозом печени (ЦП). После госпитализации нозокомиальные инфекции развиваются у 15-35% из них [13]. Считается, что кумулятивная смертность, сопутствующая любой инфекции при циррозе, составляет 43,5%. Появление осложнений, вызванных бактериями, оценивают как переход ЦП в следующую, критическую стадию заболевания [10].

К факторам риска развития инфекций относят высокую степень декомпенсации цирроза, которую оценивают по классификации Чайлд-Пью, кровотечение из варикозно расширенных вен, низкий уровень белка в асцитической жидкости и предыдущие эпизоды спонтанного бактериаль-

ного перитонита (СБП). Наиболее частыми формами таких осложнений при ЦП являются СБП, инфекции мочевого тракта, пневмония, эндокардит и бактериемия [7]. Причинами их развития считают дефекты иммунитета и транслокацию бактерий [9].

Для лечения и профилактики инфекций при циррозе используют антибиотики, но их применение не всегда дает желаемый результат. У больных с нозокомиальным СБП, например, терапия антибиотиками не приносит эффекта в 26-41% случаев [8]. Это связано с широким распространением устойчивых возбудителей, таких как энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра, и

полирезистентные грампозитивные кокки, среди которых преобладают *Enterococcus faecium* и метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*. В таких условиях назначение антибиотиков считается целесообразным только у больных с максимальным риском развития инфекции [12]. Опасность гибели пациентов и высокая вероятность формирования устойчивости у возбудителей определяют необходимость усовершенствования подходов к идентификации больных ЦП с повышенным риском развития инфекций, которым необходимо профилактическое назначение антибиотиков [7].

У больных с глубокой дисфункцией печени резко повышается риск развития бактериемии и сепсиса [14]. Их надлежит срочно обследовать с целью выявления указанных состояний. При подтверждении диагноза требуется внутривенное введение антибиотиков, эффективных в отношении выявленных возбудителей [15].

Инфекции при ЦП выявляют с помощью бактериологического исследования крови, мочи, мокроты и асцитической жидкости. Дополнительно применяют определение лейкоцитов в асцитической жидкости и моче, общий анализ крови, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование и другие тесты [9, 11]. Использование большого количества разных подходов для диагностики инфекций при ЦП свидетельствует о существовании проблем, связанных с недостатками отдельных методик. Так, при СБП возбудители высеваются из исследуемых материалов всего в 40-60% случаев [10, 15]. В связи с этим актуальными остаются исследования, направленные на усовершенствование способов диагностики инфекций при ЦП [7]. Ранее нами было показано, что для решения этой задачи можно использовать определение бактерицидной активности сыворотки крови (БАС) [1].

Целью настоящей работы явилось выявление зависимости между тяжестью поражения печени и показателями бактерицидной активности сыворотки крови у больных циррозом печени при развитии вариантов бактериемии, отличающихся по количеству выделяемых из крови микроорганизмов.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 80 больных ЦП преимущественно алкогольной этиологии. Стадию компенсации цирроза оценивали по Чайлд-Пью. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц в возрасте 19-35 лет.

В сыворотке крови больных с помощью твердофазного иммуоферментного анализа оп-

ределяли концентрации гранулоцит-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и С-реактивного белка (СРБ), для чего использовали тест-системы производства ООО «Цитокин» (Россия) и Elisa kit (Diagnostic automation inc., USA) соответственно. Определение проводили в соответствии с рекомендациями производителей указанных тест-систем [2].

Проводили определение БАС и стандартное бактериологическое исследование крови [4]. Для оценки БАС использовали штаммы *E. coli* ATCC 25922 и *S. aureus* 209P, полученные в Государственном институте стандартизации и контроля им. Тарасевича (Россия) [1]. С помощью фотоэлектроколориметра КФК-2 измеряли оптическую плотность (А) смесей культур бактерий при их культивировании с сывороткой больного, разведенной мясо-пептонным бульоном (МПБ) в 10 раз (эксперимент), или с изотоническим раствором хлористого натрия (контроль), смешанным с МПБ в той же пропорции. Смеси инкубировали 3 ч. при 37°C. Затем определяли оптические плотности экспериментальной ( $A_{\text{эксп}}^{3ч}$ ) и контрольной культур ( $A_{\text{к}}^{3ч}$ ), которые сопоставляли с исходными их значениями (до инкубации) в экспериментальной ( $A_{\text{эксп}}^0$ ) и контрольной пробе ( $A_{\text{к}}^0$ ). БАС выражали в % по отношению к контролю и определяли по формуле:

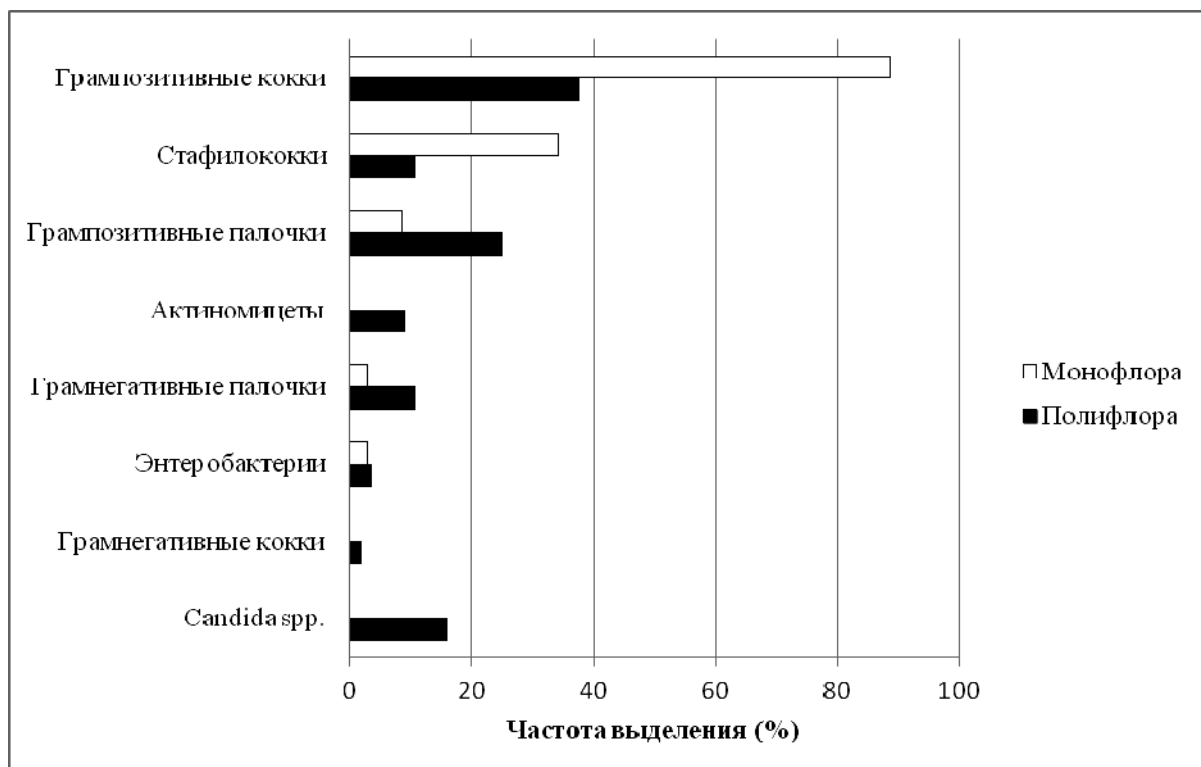
$$\text{БАС} = 100 - (A_{\text{эксп}}^{3ч} - A_{\text{эксп}}^0 / A_{\text{к}}^{3ч} - A_{\text{к}}^0) \times 100\% .$$

При статистической обработке полученных данных определяли среднюю арифметическую и ошибку средней ( $M \pm m$ ). Анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента и множественного сравнения выборок методом Шеффе. При сопоставлении распределения больных в группах, отличающихся по количеству видов микроорганизмов, выделяемых из крови, использовали метод углового преобразования Фишера (Рф). Для проведения указанных расчетов применяли компьютерные программы Microsoft Office Excel 2007 и MedStat [3].

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

У 27,5% пациентов, отнесенных к I группе, микроорганизмы из крови не высевались. В крови 43,7% пациентов, вошедших в группу II, был обнаружен один вид бактерий, что для простоты изложения определяли как «моnofлора». Два или большее количество разных микроорганизмов, условно названное «полифлорой», высевалось из крови 28,8% пациентов. Их включили в III группу. Распределение микроорганизмов в группах с бактериемией с моно- и полифлорой представлено на рисунке 1.





**Рис. 1.** Частота выделения микроорганизмов из крови больных циррозом печени с бактериемией в зависимости от того один (монофлора) или большее число микроорганизмов (полифлора) было выявлено

Из крови 88,6% больных II группы были выделены грампозитивные кокки. Стафилококки были получены от 34,3% пациентов. На долю грампозитивных и грамнегативных палочковидных бактерий приходилось 8,6% и 2,8% изолятов соответственно. Разнообразие и соотношение микроорганизмов, выделенных от больных III группы с полифлорой, было иным. Грампозитивные кокки выделялись из крови 37,5%, а стафилококки – 10,7% больных. В три раза чаще высевались грампозитивные (25%) и грамнегативные (10,7%) палочковидные бактерии. В крови 16,1% больных были обнаружены грибы рода *Candida*, у 8,9% и 1,8% пациентов соответ-

ственно - актиномицеты и грамнегативные кокки.

Возникновение бактериемии у больных ЦП обусловлено степенью поражения печени [14]. Поскольку в крови пациентов может присутствовать разное количество видов микроорганизмов, мы предположили, что существует связь между тяжестью поражения печени и количеством видов микроорганизмов, выявляемых при бактериемии. В таблице 1 показано распределение больных с разной степенью поражения печени в пределах обозначенных выше групп.

Таблица 1

**Распределение больных с разной тяжестью цирроза печени в зависимости от числа видов микроорганизмов, выделенных из крови**

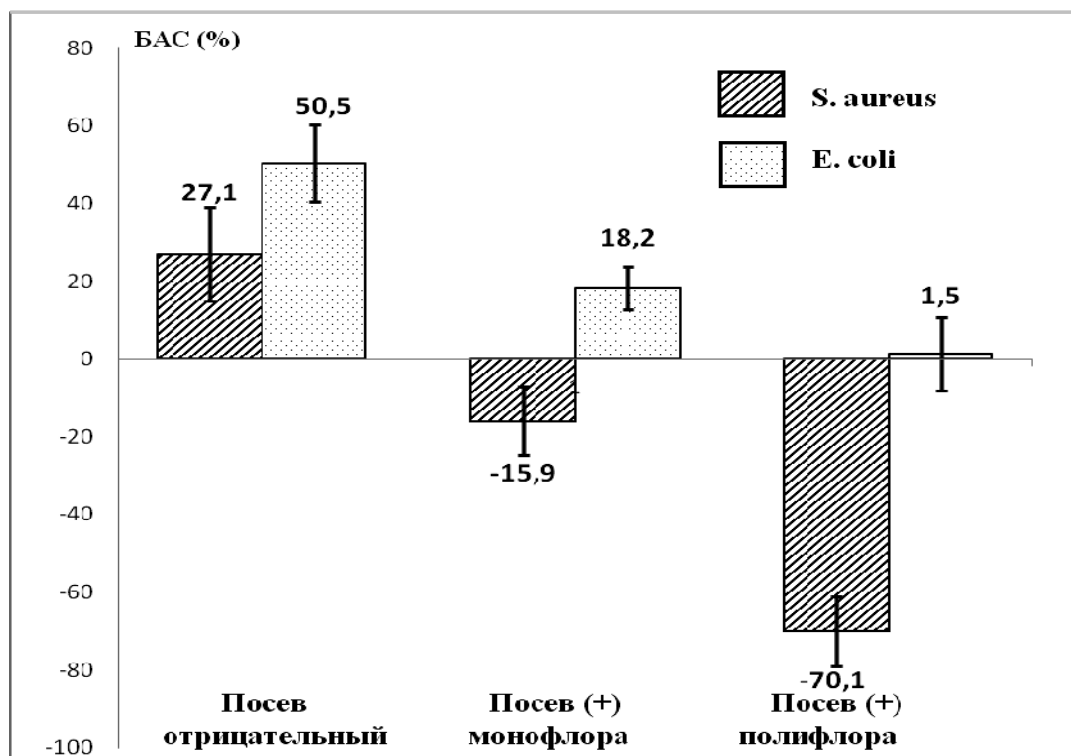
Группы больных	Количество видов микроорганизмов, выявляемых в крови	Число больных (%), принадлежащих к разным классам ЦП по Чайлд-Пью		
		класс А	класс В	класс С
I (n=22)	Нет	22,7	68,2	9,1
II (n=35)	1	2,9 *	85,7	11,4
III (n=23)	2 и более	4,3 *	52,2 **	43,5 *, **

Примечания: для статистической обработки данных использован метод углового преобразования Фишера (Рф): \* - достоверные отличия с I группой больных (p≤0,017), \*\* - достоверные отличия со II группой больных (p≤0,003).

Большинство больных с компенсированным ЦП класса А составляли группу I. Доли больных с ЦП класса А в группах II и III были меньше в 7,8 ( $p=0,010$ ) и 5,3 раза ( $p=0,017$ ) соответственно. Более 40% больных с ЦП класса В составляли группу пациентов II с бактериемией в варианте монофлоры. В группе III их было в 1,6 раза меньше ( $p=0,002$ ). Большинство больных с декомпенсированным ЦП класса С составляли группу III с бактериемией в варианте полифлоры. Доли таких больных в группах I и II были меньше - в 4,8 ( $p<0,001$ ) и 3,8 раза ( $p=0,003$ ) соответственно.

Приведенные результаты свидетельствуют о существовании зависимости между глубиной поражения печени и способностью микробов проникать в кровь. Она была отмечена и другими авторами, сообщавшими, что транслокация бактерий в мезентериальные лимфатические узлы выше у больных ЦП класса С - 30% против 8% и 3% у больных ЦП классов В и А соответственно [6].

В каждой из изученных групп большинство составляли пациенты с ЦП класса В, что указывало на неполное совпадение результатов оценок поражения печени и противомикробной устойчивости пациентов, определявшейся по наличию бактериемии. Это явилось поводом для проведения дополнительного изучения иммунного реагирования больных с помощью определения БАС (рис. 2) и концентраций СРБ и Г-КСФ. Задачей исследования был анализ целесообразности разделения больных ЦП с бактериемией по количеству микроорганизмов на подгруппы с моно- и полифлорой. Второй задачей было подтверждение наличия бактериемии альтернативными методами. Дело в том, что в нашем исследовании микроорганизмы были выделены из крови у 72,5% больных, а по сведениям других авторов бактериемия при ЦП выявляется в 7-20% случаев [5, 13].



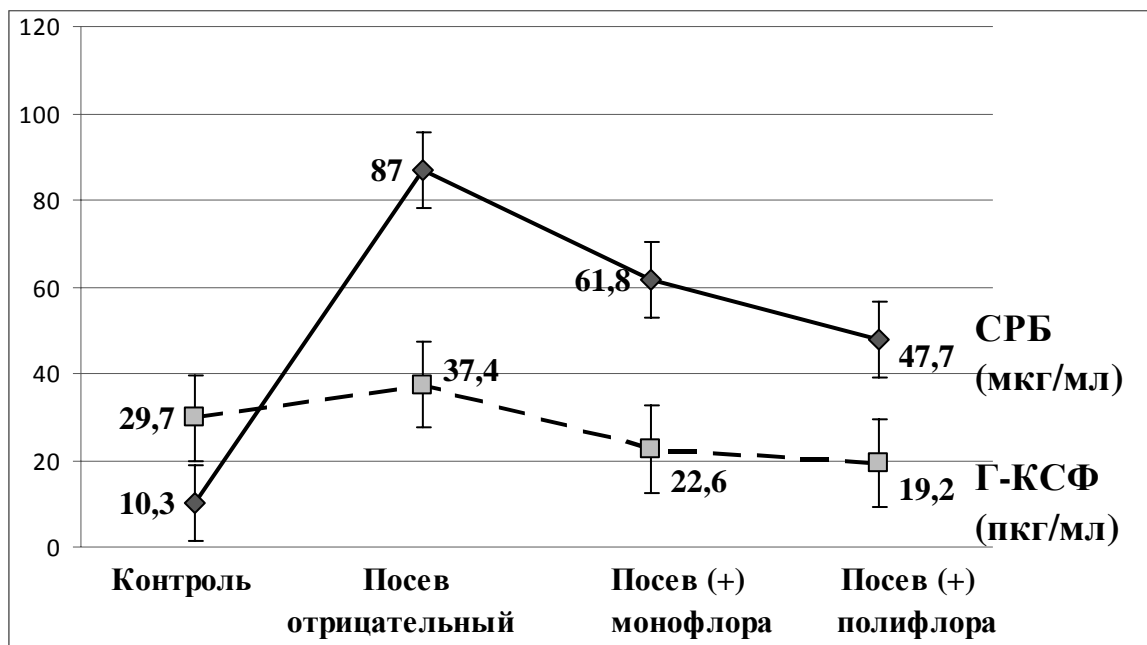
**Рис. 2.** Бактерицидная активность сыворотки крови (БАС, %) к *S. aureus* и *E. coli* у больных циррозом печени без бактериемии (посев гемокультуры отрицательный) и при бактериемии с выделением из крови одного (монофлора) или большего числа видов микроорганизмов (полифлора)

Как показано на рисунке 2, значения БАС последовательно снижались по мере появления у пациентов бактериемии и увеличения числа микроорганизмов, выделявшихся из крови. Наиболее ярко эта тенденция проявилась в отношении БАС к *S. aureus*, значения которой

достоверно отличались друг от друга для всех групп при использовании для анализа множественного сравнения выборок методом Шеффе ( $p<0,01$ ). Значения БАС к *E. coli* тоже снижались от I к III группе. Их различия были значимы для групп I и II ( $p=0,02$ ) и I и III ( $p<0,01$ ).

Характерные изменения БАС у больных с разным количеством видов микробов в крови свидетельствуют, по нашему мнению, о том, что у больных из II и III групп бактериемия действительно имела место. Кроме того, они демонстрируют существование зависимости между тяжестью поражения печени, уровнями БАС и

количественным и качественным составом микробных сообществ в крови. Подтверждение этого было получено при изучении СРБ и Г-КСФ у обследованной части больных (рисунок 3). В I и II группах было обследовано по 9 больных, в III группе - 11 пациентов.



**Рис. 3. Концентрации С-реактивного белка (СРБ) и гранулоцит-колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сыворотке крови больных циррозом печени без бактериемии (посев отрицательный) и при бактериемии с выделением из крови одного (монофлора) или большего числа видов микроорганизмов (полифлора)**

Как показано на рисунке 3, уровни СРБ у больных ЦП из всех исследованных групп были достоверно выше, чем у здоровых людей ( $p < 0,01$ ). У больных ЦП показатели СРБ последовательно снижались от I к III группе, но значимыми были только различия между показателями в группах I и III ( $p < 0,01$ ).

Распределение уровней Г-КСФ и СРБ было схожим, но в группах I и II уровни Г-КСФ не имели значимых различий с контролем. Уровни Г-КСФ у больных из группы I без бактериемии были достоверно выше, чем у больных из групп II и III ( $p < 0,01$ ), а его концентрация у больных с бактериемией в варианте полифлоры (группа III) была достоверно меньше, чем у здоровых людей ( $p = 0,02$ ).

Представленные результаты свидетельствуют, на наш взгляд, о том, что при ЦП существует зависимость между тяжестью поражения печени, возможностью и характером развития бактериемии, показателями бактерицидной активности сыворотки крови и такими показателями

врожденного иммунитета, как СРБ и Г-КСФ. Существование такой зависимости делает возможным использование оценки БАС для уточнения степени тяжести поражения печени, а также для ранней диагностики и прогнозирования развития инфекции. Разделение больных ЦП с бактериемией на подгруппы на основании различий в количестве видов микроорганизмов, выделяемых из крови, является патогенетически оправданным и практически полезным для выявления пациентов, которым назначение антибиотиков показано в первую очередь.

#### ВЫВОДЫ

1. Бактериemia выявлялась у 72,5% больных циррозом печени. У 43,7% пациентов бактериемия имела менее тяжелую форму монофлоры, при которой из крови выделялся один вид микроорганизмов. У 28,8% пациентов бактериемия имела более тяжелую форму полифлоры, при которой из крови выделялось два или более

видов микроорганизмов, в том числе дрожжеподобные грибы.

2. Степень тяжести поражения печени у больных с циррозом пропорциональна частоте выявления и тяжести бактериемии.

3. О степени тяжести повреждения печени и наличии и тяжести бактериемии при циррозе

можно судить по характерным изменениям уровней бактерицидной активности сыворотки крови, СРБ и Г-КСФ. Уровни БАС к *S. aureus* и *E. coli* прогрессивно снижаются по мере появления у больных бактериемии и последующего увеличения числа микроорганизмов, выделяющихся из крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Взаимосвязь развития бактериемии и изменения бактерицидной активности сыворотки крови и у больных циррозом печени / Ю.Л. Криворучченко, С.Н. Крутиков, О.Н. Постникова [и др.] // Профилактика медицина. – 2008. – №4. – С. 51-54.

2. Гуморальный антиэндоксинный иммунитет при синдроме хронического копростазиса / А.И. Гордиенко, А.Л. Потапов, А.А. Бабанин [и др.] // Иммунология та алергологія. – 2006. – № 4. – С. 59-63.

3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: Морион, 2001. – 407 с.

4. Снижение бактерицидной активности сыворотки крови у больных циррозом печени с инфекционными осложнениями / С.Н. Крутиков, Ю.Л. Криворучченко, О.Н. Постникова [и др.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2007. – № 10 (3). – С. 41-46.

5. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis / J. Fernandez, M. Navasa, J Gomez [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 140-148.

6. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis / I. Cirera, T.M. Bauer, M. Navasa [et al.] // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 34. – P. 32-37.

7. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis / M. Pleguezuelo, J.M. Benitez, J. Jurado [et al.] // World. J. Hepatol. – 2013. – Vol. 5. – P. 16-25.

8. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice/ S. Angeloni, C. Leboffe, A. Parente [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – P. 2757-2762.

9. Fernandez J. Management of bacterial infections in cirrhosis/ J. Fernandez, T.Guston // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56, Suppl 1. – P. S1-12.

10. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis / V. Arvaniti, G. D'Amico, G. Fede [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 1246-1256.

11. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage / J. Fernandez, L. Ruiz del Arbol, C. Gomez [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131. – P. 1049-1056.

12. Piroth L. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study / L. Piroth, A. Pechinot, A. Minello [et al.] // Scand J. Infect Dis. – 2009. – Vol. 41. – P. 847-851.

13. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club / F. Wong, M. Bernardi, R. Balk [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 718-725.

14. Tandon P. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis / P. Tandon, G. Garcia-Tsao // Seminars Liver Disease. – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 26-42.

15. Taneja S.K. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis/ S.K. Taneja, R.K. Dhiman // Int. J. Hepatol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 784540.

## REFERENCES

1. Krivorutchenko YuL, Krutikov SN, Postnikova ON, Krutikova MS, Tishkevich LV. [Correlation of bacteremia progression and blood serum bactericidal activity alteration in patients with liver cirrhosis]. Preventive medicine. 2008;4:51-55. Russian.

2. Gordienko AI, Potapov AL, Babanin AA, Bakova AA, Khimich NV. [Antiendotoxin immunity at chronic coprostasis syndrome]. Immunology and Allergology. 2006;4:59-63. Russian.

3. Lapach SN, Lipnitsky AV, Ochurova OM. [Statistical methods in the medico-biological study with the use of Excel]. – K.: Morion, 2001;407. Russian.

4. Krutikov SN, Krivorutchenko YuL, Postnikova ON, Krutikova MS. [Deficient serum bactericidal activity in cirrhotic patients with infectious complications]. Tavricheskiy medico-biologicheskii vestnik. 2007;10(3):41-46. Russian.

5. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology. 2002;35:140-8.

6. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taura P. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. J. Hepatol. 2001;34:32-37.

7. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. World J Hepatol. 2013;5:16-25.

8. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. World J Gastroenterol. 2008;14:2757-62.

9. Fernandez J, Guston T. Management of bacterial infections in cirrhosis. J. Hepatol. 2012;56(1):1-12.

10. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139:1246-56.

11. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049-56.

12. Piroth L, Pechinot A, Minello A, Jaulhac B, Patry I, Hadou T. Bacterial epidemiology and antimicrobial

resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study. *Scand J Infect Dis*. 2009;41:847-51.

13. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54:718-25.

14. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Seminars in Liver Disease*. 2008;28(1):26-42.

15. Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and management of bacterial infections in cirrhosis. *Int. J. Hepatol*. 2011;2011:784540.

Стаття надійшла до редакції  
11.02.2014



УДК 615.849:616-089:616.831-006-033.2

**И.Н. Дыкан,  
А.Б. Грязов,  
Е.Г. Андрейченко,  
О.В. Земскова,  
И.В. Кручок,  
М.М. Денисенко,  
И.П. Спасиченко**

## **БЕЗРАМОЧНОЕ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины»  
Киев, 04050, Украина  
SE«Institute of neurosurgery named after A.P. Romodanov, NAMS of Ukraine»  
Kiev, 04050, Ukraine  
gran1961@mail.ru*

**Ключевые слова:** множественные метастазы головного мозга, безрамочная стереотаксическая радиохирургия, Линак

**Key words:** multiple brain metastases, frameless stereotaxic radiosurgery; LINAC;

**Реферат.** Безрамкове радіохірургічне лікування множинних метастазів головного мозку. Дикан І.М., Грязов А.Б., Андрейченко О.Г., Земскова О.В., Кручок І.В., Денисенко М.М., Спасиченко І.П. Мета. Ретроспективна оцінка ефективності проведення стереотаксичної радіохірургії на Лінаке у хворим з множинними метастазами головного мозку (від 5 до 10), з визначенням середньої тривалості життя, локальним контролем росту пухлини та рівнем радіаційної токсичності. Матеріали й методи. Безрамкове радіохірургічне лікування на лінійному прискорювачі «Trilogy» було проведено СРХ 17 пацієнтам з діагнозом солітарний метастаз головного мозку. Середній об'єм однофракційно пролікованих метастазів становив 57 см<sup>3</sup> (діапазон від 20 до 94 см<sup>3</sup>). Середня доза опромінення, відповідно до об'єму метастазу і гістології первинної пухлини, становила 18 Гр (у діапазоні від 12 до 24 гр). Результати. Загальна середня тривалість життя пацієнтів становила 13,5 місяця (при діапазоні від 3 до 24 місяців), медіана виживання становила 10 місяців. Локальний рецидив у перебігу спостереження за даними МРТ у динаміці, при контролі КТ-перфузії розвинувся в 4 випадках (6,3%), дистанційний рецидив - у 9 випадках (14,2%). Локальний контроль проводили протягом 1, 2 і 3 років після СРХ, у 93,6%, 82,4% і 42%, відповідно. У 19 пацієнтів не було ознак ні локального, ні дистанційного рецидиву (30,1%) і була отримана повна або часткова відповідь на лікування. Висновки. Стереотаксична радіохірургія є ефективним методом лікування множинних метастазів головного мозку. Лікування метастазів головного мозку методом радіохірургії може підвищити показники виживання і полегшити локальний контроль росту пухлини. Сприятливими прогностичними факторами лікування є статус Карновски (більше ніж 90%) та контроль екстрацеребральних метастазів.

**Abstract. Frameless stereotaxic radiosurgery for multiple brain metastases. Dikan I.N., Griazov A.B., Andreychenko E.G., Zemskova O.V., Kruchok I.V., Denisenko M.M., Spasichenko I.P.** Objective of this study was to retrospectively evaluate the effectiveness of frameless stereotaxic radiosurgery on LINAC for multiple (5–10) brain metastases and to identify prognostic factors related to survival and toxicity. Materials and methods. 17 patients with multiple brain metastases, underwent frameless radiosurgery on Linac. The median tumors volume for radiosurgically treated lesions was 57 cm<sup>3</sup> (range 20–94 cm<sup>3</sup>). The median prescribed radiation dose was 18 Gy (range 12–22 Gy). Univariate and multivariate analyses were used to determine significant prognostic factors affecting survival. Results. Overall median survival was 10 months after radiosurgery, and 1-year survival was 29,4%. Survival following radiosurgery was independent of patient's age and sex, pretreatment of the cerebrum by using radiotherapy or surgery, number of brain metastases and their synchronization with the primary cancer, in contrast, survival was dependent on the patient's clinical performance score and extracranial tumor status. In multivariate regression analyses, the most important predictors associated with increased survival were KPS > or = 90 (P<0.023), and extracranial tumor status (P<0.004). Conclusions. LINAC frameless stereotaxic radiosurgery is effective method for multiple brain metastases treatment with good local control and acceptable toxicity. Karnofsky score (more than 90%), and extracranial tumor status before radiosurgery were good independent predictors of survival.

Метастазы (МТС) в головной мозг (МГМ) являются наиболее часто встречаемым и агрессивным осложнением рака. Хотя точные цифры не известны, считается, что более 170000 случаев фиксируются ежегодно в США. Несмотря на улучшения методик визуализации, а также улучшения выживаемости у пациентов с системным раком вследствие новых методов его лечения, количество метастазов продолжает увеличиваться. По сообщениям из шведских больниц, в последнее время происходит удвоение ежегодного числа госпитализированных пациентов с метастазами в головной мозг (от 7 до 14 пациентов на 100 000 в период с 1987 и 2006) [1]. При использовании более агрессивных методов лечения, таких как хирургическая операции и стереотаксическая радиохирurgia (СРХ), у некоторых пациентов с метастазами наблюдается продолжительная выживаемость [3, 4, 8, 9, 18].

Поскольку прогноз для большинства пациентов с метастазами в головной мозг в целом неблагоприятен, использование прогностических систем с целью проведения лечения набирает популярность. Наиболее часто для пациентов с метастазами в головной мозг используют прогностические системы радиотерапевтической онкологической группы (RTOG), такие как рекурсивный парциальный анализ (RPA), который основан на 3 последовательных фазах. Схема классифицирует пациентов на три различных прогностических категории (RPA Класс I, II и III) в зависимости от возраста на момент постановки диагноза, отсутствия или наличия экстракраниальных метастазов, статуса Карновски (СК) и гистологии первичного рака [13, 14, 18, 19].

При мультиинституциональном анализе 4259 больным с впервые выявленными метастазами проводилась прогностическая оценка в одиннадцати учреждениях [2]. Значительные прогностические факторы варьировались от типа пер-

вичного рака. Для немелкоклеточного рака легкого и мелкоклеточного рака легкого значимыми факторами были СК, возраст, наличие экстракраниальных метастазов и число метастазов в головном мозге. Для меланомы и почечно-клеточной карциномы значительными прогностическими факторами были СК и количество метастазов в головной мозг. Для рака молочной железы СК был единственным прогностическим фактором. Учитывая особенности разных опухолей, диагностику конкретных GPA следует рассматривать в будущих исследованиях лечения МТС [5, 12, 13, 15].

Хотя в настоящее время исследования показали, что использование СРХ является наиболее подходящим для пациентов с 1–4 метастазами, острые и отсроченные осложнения тотального облучения головного мозга (ТОГМ), в некоторых медицинских центрах увеличили использование одной СРХ для пациентов с множественными (> 4) МТС.

ТОГМ было эффективным дополнением к СРХ и хирургии и предоставляло эффективное паллиативное лечение для многих пациентов с МТС в головной мозг, но потенциальная сторона негативного эффекта, особенно снижение нейрокогнитивной функции, увеличило использование одной СРХ, даже для пациентов с множественными (> 4) МТС [10, 11, 19].

Последние данные показывают, что у пациентов с МТС четко сокращен нейрокогнитивный статус на момент постановки диагноза. Подавляющее большинство пациентов (91%) имеют ухудшение памяти и нарушение координации [10, 11, 16].

Все больше центров используют СРХ для лечения пациентов с множественными МТС (>4) в головной мозг. Некоторые центры особенно обеспокоены воздействием ТОГМ на нейрокогнитивные функции и отдают предпочтение

СРХ как первичному методу лечения [4, 9, 10, 11, 16].

Более того, безрамочная СРХ, проводимая на линейных ускорителях, обладает рядом преимуществ при сравнении с рамочной СРХ, в том числе большим комфортом для пациента. Kamath et al. сообщил о первых опытах работы в Университете штата Айова с помощью оптического блока, который был менее инвазивен и точность которого была не менее 1 мм [8]. Совсем недавно Nath et al. сообщили о результатах безрамочных СРХ для одновременного лечения нескольких МТС в головной мозг [17]. Двадцать шесть пациентов в среднем с 5 очагами (диапазон 2–13) прошли СРХ, средняя доза составила 18Гр. Локальный контроль составил 97%, общее время лечения в диапазоне от 9 до 38,9 минуты (в среднем 21). Постлучевые осложнения (Класс > 3 токсичности) наблюдались только у 2 больных (8%).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Безрамочная стереотаксическая радиохирургия была проведена на линейном ускорителе «Трилоджи» 17 пациентам с диагнозом множественные метастазы (числом от 5 до 10) головного мозга. Среднее число метастазов, при котором проводилась однофракционная СРХ, составило 7. Средний возраст составил 50 лет, диапазон от 28 до 68 лет. Из пациентов 10 были женщины и – 7 мужчины. Первичной опухолью чаще, в 5 случаях (29,4%), был рак легких (таб.).

Средний объем пролеченных опухолей составил 57см<sup>3</sup>.

Средняя доза облучения, в соответствии с общим объемом метастазов, составила 18Гр (в диапазоне от 12 до 24Гр).

Продолжительность жизни пациентов вычислялась с момента проведения СРХ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая средняя продолжительность жизни пациентов составила 13,5 месяцев (при диапазоне от 3 до 24 месяцев), медиана выживания составила 10 месяцев. 8 пациентов (47%) прожили больше года, 3 – более 2 лет (17,6%).

Улучшение неврологического статуса в течение 1–6 месяцев или сохранение исходного состояния наблюдалось у 11 (64,7%) и 6 (35,2%) пациентов после радиохирургии соответственно.

Локальный контроль был достигнут на протяжении 1 и 2 лет после СРХ, в 88,4% и 64,0% соответственно. Признаки радиационной токсичности 1–2 классов были отмечены в 6 случаях (35,2%), 3 класса – в 3 случаях (17,6%).

У 8 пациентов не было признаков ни локального, ни дистанционного рецидива (47,0%), у 9 пациентов (52,9%) был получен частичный ответ на лечение (рис. 1), у 5 (29,4%) – полный ответ (рис. 2).

В течение времени наблюдения за пациентами после СРХ 10 пациентов (58,8%) умерли от прогрессирования первичной опухоли и множественных экстракраниальных метастазов в другие органы и системы, 7 пациентов живы (41,1%).

Многофакторное тестирование определило только два фактора, которые положительно повлияли на показатель выживаемости: предоперационный показатель статуса Карновски и контроль первичной опухоли.

Метастазы головного мозга представляют собой наиболее распространенный тип внутричерепных опухолей, что подтверждается данными нейровизуализации и секционных патологоанатомических исследований [1, 9, 18, 19]. До недавнего времени ТОГМ являлось стандартным и единственным методом лечения МТС головного мозга [6, 10, 13].

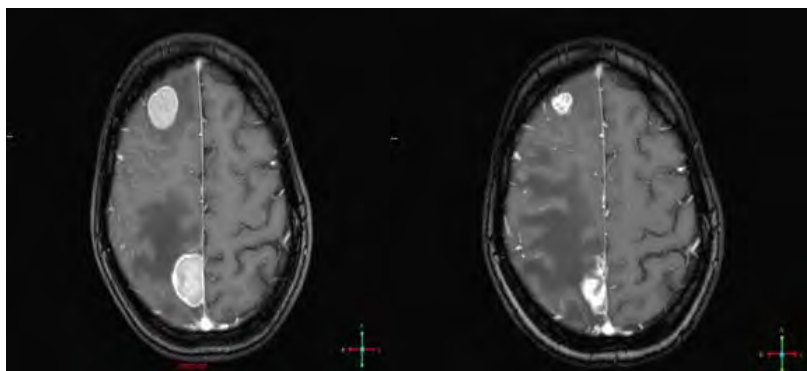
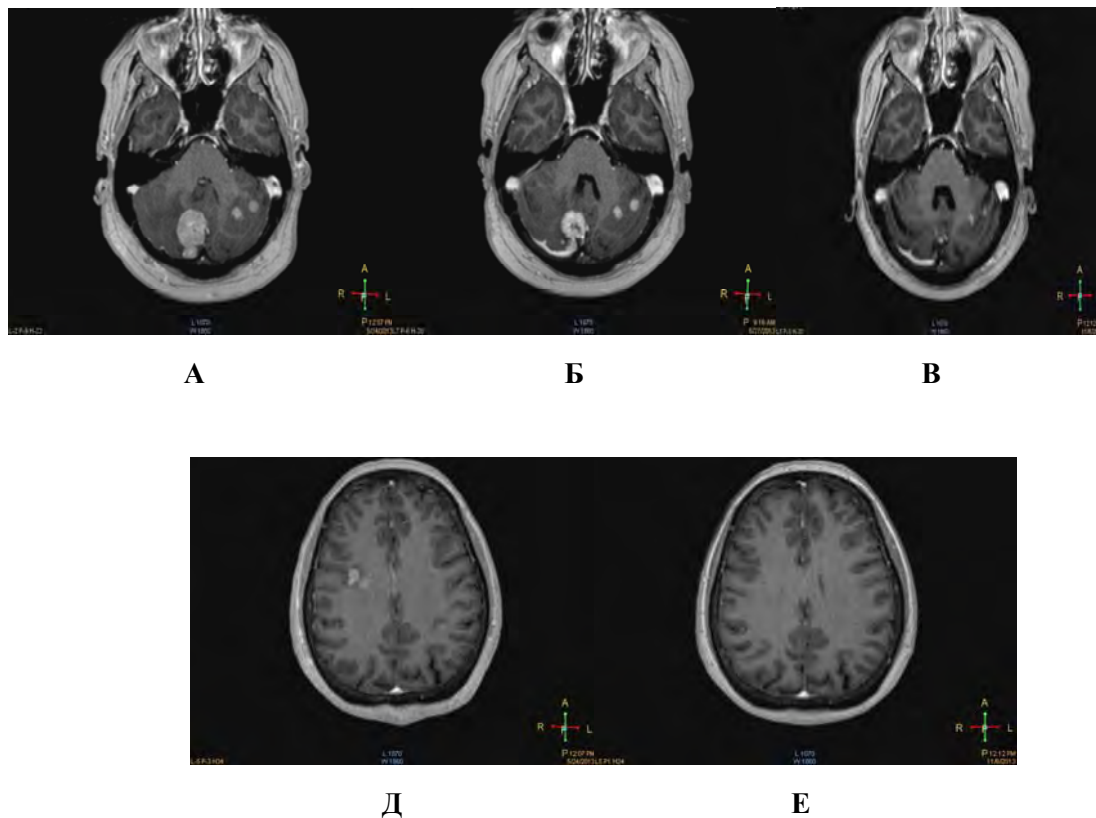


Рис. 1. Пациентка 43 лет с метастазами в головной мозг рака легкого. МРТ до (А) и после (Б) СРХ через 6 месяцев. Частичный ответ



**Рис. 2. Пациентка 58 лет. Рак молочной железы. Множественные метастазы суб–супратенториальной локализации (числом 10). МРТ до СРХ (А). На МРТ через 3 месяца после проведения СРХ определяется уменьшение объема очага с 10,034см<sup>3</sup> до 2,200см<sup>3</sup> (рис Б) и через 6 месяцев, метастазы не визуализируется (В). На нижних рисунках показано состояние супратенториальных очагов до (Д) и после СРХ через 6 месяцев (Е). Полный ответ**

Sanghavi et al. сообщили о нескольких институциональных результатах ТОГМ в сравнении ТОГМ плюс СРХ [14]. RTOG RPA был использован для стратификации 502 пациентов в один из трех RPA классов. Это исследование показало, что у пациентов в классах RPA I, II и III была значительно лучше медиана выживаемости, 16,1 месяца против 7,1 месяца, 10,3 месяца по сравнению с 4,3 месяца и 8,7 месяца против 2,1 месяца соответственно ( $p < 0,05$ ) для ТОГМ плюс СРХ.

Общая медиана выживаемости составила 10,7 месяца. Более высокие СК, отсутствие метастазов экстракраниально и первый класс RPA прогнозируют улучшение выживаемости.

Kondziolka et al. сообщили о результатах рандомизированных исследований пациентов с 2–4 метастазами в головной мозг (<25мм в диаметре) при ТОГМ (30Гр за 12 фракций) в сравнении с ТОГМ с последующей СРХ [9]. Медиана времени до локального рецидива опухоли составила 6 месяцев для ТОГМ группы, по сравнению с 36

месяцами для группы ТОГМ плюс СРХ ( $p = 0,0005$ ). Медиана выживаемости для пациентов, перенесших ТОГМ, составила 7,5 месяцев, против 11 месяцев для тех, кто прошел ТОГМ плюс СРХ ( $p = 0,22$ ).

В опубликованном исследовании III фазы Chang et al. оценили нейрокогнитивные результаты для пациентов с 1–3 метастазами в головной мозг, рандомизированные исследования показали, что при ТОГМ плюс СРХ против СРХ [10] за 4 месяца у пациентов, которым были проведены СРХ плюс ТОГМ, было обнаружено снижение функций памяти на 52%, у пациентов, получавших только СРХ, на 24%. Локальный контроль за год составила 73% для СРХ плюс ТОГМ группы против 57% для группы СРХ ( $p = 0,0003$ ). На основании этих результатов авторы рекомендовали СРХ в качестве предпочтительной стратегии лечения пациентов с 1–3 вновь диагностированными метастазами в головной мозг.



## Характеристика пациентов

Характеристика	Значение
<b>Возраст (лет):</b>	
Среднее значение	50
Диапазон	28-68
<b>Пол (ж)</b>	
Мужчины	7
Женщины	10
<b>Первичная опухоль:</b>	
Рак легких	5 (29,4%)
Рак молочной железы	4 (23,5%)
Меланома кожи	3 (17,6%)
Рак почки	2 (11,7%)
Другие	3 (17,6%)
<b>Имеющиеся симптомы:</b>	
слабость	12 (70,5)
головная боль	8 (47,0)
нарушение зрения	2 (11,7)
другие	7 (41,1)
отсутствовали	6 (35,2)
Контроль первичного заболевания	10 (58,8)
Наличие внешних метастазов	7 (41,1)
<b>Индекс Карновски:</b>	
среднее значение	80
80 и более	12 (70,5)
RTOG RPA Class 1	12 (70,5)
<b>Общий объем опухолей (см<sup>3</sup>):</b>	
среднее значение	57
Диапазон	20-94
<b>Предписанная доза (Гр):</b>	
среднее значение	18
Диапазон	12-24

Безрамочная СРХ проводится на линейных ускорителях. Kamath et al. сообщили о первых опытах из Университета штата Айова с помощью оптического блока, который был менее инвазивен и точность которого была не менее 1мм [8]. Шестьдесят четыре пациента с 1–4 МТС в головной мозг прошли безрамочную СРХ. Локальный контроль составил 88%. Медиана выживаемости составила 8,7 месяца.

Breneman et al. сообщили о результатах лечения 53 пациентов, перенесших СРХ с использованием маски [4]. Использована средняя доза от 18Гр, локальный контроль составил 90% при 6 месяцах и 80% при 12 месяцах наблюдения. Годовая выживаемость составила 44%. Nath et al. сообщили о результатах безрамочных СРХ для одновременного лечения нескольких МТС в головной мозг [17]. Двадцать шесть пациентов с

медианой 5 очагов (диапазон 2–13) прошли СРХ, средняя доза составила 18Гр. Локальный контроль составил 97%, общее время лечения в диапазоне от 9 до 38,9 минуты (в среднем 21). Постлучевые осложнения (Класс >3 токсичности) наблюдались только у 2 больных (8%).

Все больше центров используют СРХ для пациентов с множественными (>4) МТС в головной мозг. Многие центры обеспокоены воздействием ТОГМ на нейрокогнитивные функции и отдают предпочтение СРХ как первичному методу лечения [6, 10, 11, 16]. Одной из потенциальных проблем лечения множественных поражений СРХ является совокупная доза облучения [5, 7, 20].

Yamamoto et al. провели исследование средней кумулятивной дозы для всего мозга, для пациентов с не менее чем 10 очагами [20]. Для этого исследования среднее количество очагов составило 17 (диапазон 10–43). Средний объем для всех опухолей был 8,02 см<sup>3</sup> (диапазон: 0,46–81,41 см<sup>3</sup>). Средняя предписанная доза составляла 20 Гр (диапазон 12–25 Гр). Средняя кумулятивная доза на весь мозг была 4,71 Гр (диапазон 2,16–8,51 Гр). Медиана объема мозга > 10 Гр, 15 Гр и 20 Гр составила 64 см<sup>3</sup>, 24 см<sup>3</sup> и 8 см<sup>3</sup> соответственно.

Park et al. рассмотрели результаты СРХ по сравнению с ТОГМ у больных раком легких с множественными (2–20) метастазами в головной мозг [5]. Среднее число очагов составило 5,9. Максимальный диаметр опухоли составил 22,1 мм. Медиана выживаемости была 32 недели в СРХ группе против 24 недели при ТОГМ. При многофакторном анализе прогностических факторов для выживания включены СРХ (p = 0,03) и лечение с ТОГМ (p = 0,04).

Suzuki et al. оценил результаты СРХ для пациентов с 10 и более МТС головного мозга у 24 пациентов (средний возраст 58,3 года) [7]. Среднее число очагов 20 (диапазон 10–47). Средняя доза составила 21,1 Гр, значение линии изодозы 72,6%. Средний объем опухоли составил 0,66 см<sup>3</sup> (диапазон 0,003–18,4 см<sup>3</sup>). Средняя продолжительность лечения составила 5 часов (2,2–11,1

часов). Выживаемость 12, 24 и 36 недель была у 70,4%, 49,3%, 12,3% пациентов соответственно. Средний балл СК значительно улучшился.

Протоколом RTOG 9005 определяется максимально переносимая доза отдельных СРХ фракций у пациентов с рецидивирующей, ранее облученной первичной опухолью головного мозга и метастазами в головной мозг [14]. Максимально переносимой дозой (МПД) одной фракции СРХ были 18 Гр и 15 Гр для опухолей 21–30 мм и 31–40 мм в максимальном диаметре, для опухоли <20 мм эта доза не превышает 24 Гр. При этом острая токсичность не наблюдается, и это стало общепринятой рекомендуемой дозой. Однако нет указания относительно доз для лечения 5 и более очагов при СРХ.

Поскольку существующие руководящие принципы дозирования для СРХ основаны на 1–3 очагах, в настоящее время разрабатываются физические модели для установления периферической изодозы для большего количества очагов. На основании предварительных данных при лечении множественных метастазов головного мозга рекомендуется уменьшение дозы на 1–2 Гр [6, 20].

### ВЫВОДЫ

1. Безрамочная стереотаксическая радиохирurgia на Линаке представляет собой эффективный метод лечения множественных метастазов головного мозга с хорошими показателями локального контроля роста опухоли и медианой выживания при невысоком уровне радиационной токсичности. Благоприятными прогностическими факторами лечения являются статус Карновски (более 90%) и контроль экстрацеребральных метастазов.

2. Многопрофильная группа нейрохирургов, радиационных онкологов, медицинских онкологов и медицинских физиков должны тесно сотрудничать в вопросах реализации индивидуального лечения больных с множественными МТС в головной мозг для оптимизации физических моделей и дозы лечения пациентов с 5 и более метастазами в головной мозг.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006 / K.E. Smedby, L. Brandt, M.I. Bocklund, Blomqvist P. // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 101. – P. 1919–1924.

2. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259

patients / P.W. Sperduto, S.T. Chao, P.K. Sneed [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol. 77. – P. 655–661.

3. Five-year survivors of brain metastases: a single-institution report of 32 patients / S.T. Chao, G.H. Barnett, S.W. Liu [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 66. – P. 801–809.

4. Frameless image-guided intracranial stereotactic radiosurgery: clinical outcomes for brain metastases / J.C. Breneman, R. Steinmetz, A. Smith [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74. – P. 702–706.
5. Gamma knife radiosurgery for multiple brain metastases from lung cancer / S.K. Park, D.H. Hwang, Kang [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 16. – P. 626–629.
6. Gamma knife radiosurgery for 1-10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLG0901) inclusion criteria / T. Serizawa, T. Hirai, O. Nagano [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2010. – Vol. 98. – P. 163–167.
7. Gamma knife radiosurgery for simultaneous multiple metastatic brain tumors / S. Suzuki, J. Omagari, S. Nishio [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 93, Suppl. 3. – P. 30–31.
8. Initial clinical experience with frameless radiosurgery for patients with intracranial metastases / R. Kamath, T.C. Ruken, S.L. Meeks [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61. – P. 1467–1472.
9. Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases / D. Kondziolka, J.J. Martin, J.C. Flickinger [et al.] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 2784–2791.
10. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial / E.L. Chang, J.S. Wefel, K.R. Hess [et al.] // *Lancet. Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1037–1044.
11. Neurocognitive function of patients with brain metastases who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone / H. Aoyama, M. Tago, N. Kato [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68. – P. 1388–1395.
12. Prescription dose guidelines based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery / A. Sahgal, I.J. Barani, J.Jr. Novotny [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 78. – P. 605–608.
13. Quality of life results of an EORTC phase III randomized trial of adjuvant whole brain radiotherapy

versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases of solid tumors. *Proceedings ASCO 2010 / R. Soffieti, M. Kocher, M.U. Abacioglu [et al.] // J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 15S, Suppl. – P. 644s.

14. Radiosurgery for patients with brain metastases: A multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method / S.N. Sanghavi, S.S. Miranpuri, R. Chappell [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. – Vol. 51. – P. 426–434.
15. Radiosurgery with the world's first fully robotized Leksell Gamma Knife Perfexion in clinical use: a 200-patient prospective, randomized, controlled comparison with the gamma knife 4C / J. Rigis, M. Tamura, C. Guillot [et al.] // *Neurosurg.* – 2009. – Vol. 64. – P. 346–355.
16. Relationship between neurocognitive function and quality of life after wholebrain radiotherapy in patients with brain metastasis / J. Li, S.M. Bentzen, M. Renschler, M.P. Mehta // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 71. – P. 64–70.
17. Single-isocenter frameless intensity-modulated stereotactic radiosurgery for simultaneous treatment of multiple brain metastases: Clinical experience / S.K. Nath, J.D. Lawson, D.R. Simpson [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 78. – P. 91–97.
18. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases / A.K. Bhatnagar, J.C. Flickinger, D. Kondziolka, L.D. Lunsford // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 64. – P. 898–903.
19. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial / H. Aoyama, H. Shirato, M. Tago [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 2483–2491.
20. Yamamoto M. Gamma knife radiosurgery for brain metastases of non-lung cancer origin: focusing on multiple brain lesions / M. Yamamoto, B.E. Barford, Y. Urakawa // *Prog. Neurol. Surg.* – 2009. – Vol. 22. – P. 154–169.

## REFERENCES

1. Smedby KE, Brandt L, Вдcklund MI, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer.* 2009;101(11):1919-24. doi: 10.1038/sj.bjc.6605373. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19826419
2. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(3):655-61. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.025. Epub 2009 Nov 26. PMID: 19942357
3. Chao ST, Barnett GH, Liu SW, Reuther AM, Toms SA, Vogelbaum MA. Five-year survivors of brain

metastases: a single-institution report of 32 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):801-9. Epub 2006 Aug 14. PMID: 16904847

4. Breneman JC, Steinmetz R, Smith A, Lamba M, Warnick R. Frameless image-guided intracranial stereotactic radiosurgery: clinical outcomes for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):702-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.015. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19231101
5. Park SH, Hwang SK, Kang DH, Lee SH, Park J, Hwang JH. Gamma knife radiosurgery for multiple brain metastases from lung cancer. *J Clin Neurosci.* 2009;16(5):626-9. doi: 10.1016/j.jocn.2008.08.003. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19268596

6. Serizawa T, Hirai T, Nagano O, Higuchi Y, Matsuda S, Ono J. Gamma knife radiosurgery for 1-10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLG0901) inclusion criteria. *J Neurooncol.* 2010;98(2):163-7. doi: 10.1007/s11060-010-0169-x. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20411300
7. Suzuki S, Omagari J, Nishio S, Nishiye E, Fukui M. Gamma knife radiosurgery for simultaneous multiple metastatic brain tumors. *J Neurosurg.* 2010;93 Suppl 3:30-1. PMID: 11143258
8. Kamath R, Ryken TC, Meeks SL, Pennington EC, Ritchie J, Buatti JM. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(5):1467-72. PMID: 15817352
9. Kondziolka D, Martin JJ, Flickinger JC, Friedland DM, Brufsky AM, Baar J. Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Cancer.* 2005;104(12):2784-91. PMID: 16288488
10. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornruth DG. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-44. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3. Epub 2009 Oct 2. PMID: 19801201
11. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S. Neurocognitive function of patients with brain metastases who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1388-95. PMID: 17674975
12. Sahgal A, Barani IJ, Novotny J Jr, Zhang B, Petti P, Larson DA, Ma L. Prescription dose guidelines based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(2):605-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.055. Epub 2010 May 14. PMID: 20472351
13. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, Villa S, Fauchon F, Baumert BG. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):65-72. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0639. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23213105
14. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, Buatti JM, Sneed PK, Suh JH. Radiosurgery for patients with brain metastases: A multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;51(2):426-34. PMID: 11567817
15. Rigin J, Tamura M, Guillot C, Yomo S, Muraciolle X, Nagaje M. Radiosurgery with the world's first fully robotized Leksell Gamma Knife Perfexion in clinical use: a 200-patient prospective, randomized, controlled comparison with the gamma knife 4C. *Neurosurgery.* 2009;64(2):346-55; discussion 355-6. doi: 10.1227/01.NEU.0000337578.00814.75. PMID: 19190462
16. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Relationship between neurocognitive function and quality of life after wholebrain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):64-70. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.059. PMID: 18406884
17. Nath SK, Lawson JD, Simpson DR, Vanderspek L, Wang JZ, Alksne JF. Single-isocenter frameless intensity-modulated stereotactic radiosurgery for simultaneous treatment of multiple brain metastases: Clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(1):91-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1726. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20096509
18. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(3):898-903. PMID: 16338097
19. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(21):2483-91. PMID: 16757720
20. Yamamoto M, Barfod BE, Urakawa Y. Gamma knife radiosurgery for brain metastases of non-lung cancer origin: focusing on multiple brain lesions. *Prog Neurol Surg.* 2009;22:154-69. doi: 10.1159/000163413. PMID: 18948727

Стаття надійшла до редакції  
08.04.2014



**К.О. Белослудцева**

## **ОСОБЛИВОСТІ ТЯЖКИХ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
department of therapy and endocrinology  
Dzerginsky str. 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail ukrxenia@ua.fm

**Ключові слова:** тяжка пневмонія, опортуністична пневмонія, пневмоцистна пневмонія  
**Key words:** severe CAP, opportunistic pneumonia, Pneumocystis pneumonia

**Реферат. Особенности тяжелых негоспитальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных. Белослудцева К.О.** Особенно остро вопросы ведения больных тяжелой негоспитальной пневмонией (ТНП) стоят у ВИЧ-инфицированных больных. Этиология, ее идентификация и лечение пневмонии на фоне иммунодефицита, ее клинико-диагностические особенности и тактика ведения больных до сих пор четко не описаны, что значительно увеличивает смертность от НП в общей клинической практике. Целью работы стало определение особенностей клиники, этиологии, выраженности системного воспаления и состояния клеточного иммунитета тяжелых пневмоний у ВИЧ-инфицированных лиц. Для этого обследовано 62 больных с верифицированной ТНП, после экспресс-тестирования которых в основную группу вошли 11 (17,7%) лиц с выявленной ТНП на фоне ВИЧ-инфекции, которым проводились идентификация респираторных возбудителей, определение сывороточных уровней маркеров системного воспаления (прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный протеин (СРП)), подсчет субпопуляций лимфоцитов CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>). По результатам идентификации возбудителя у больных основной группы абсолютно преобладала пневмония, вызванная *Pneumocystis jirivecii* (в 9 (81,8%) случаях), тогда как у других 2 (18,2%) человек были идентифицированы *Streptococcus pneumoniae*. По результатам объективного обследования оказалось, что особенностями ТНП, протекающей на фоне ВИЧ-инфекции, является атипичная неманифестная клиническая симптоматика с преобладанием синдрома дыхательных расстройств над общеинтоксикационными, что обусловлено патогенетическими механизмами пневмоцистного поражения легких (ЧД у больных основной группы была на уровне 37,5±0,1 за 1 мин. при сатурации крови кислородом 79,2±3,0%) и сопровождением минимальных воспалительных процессов (максимально зафиксированный уровень ПКТ у больных с пневмоцистной пневмонией соответствовал 0,555 нг/мл). По результатам исследования клеточного иммунитета оказалось, что у больных основной группы уровень CD<sub>4</sub> был на 65% меньше показателя у лиц контрольной группы. Оказалось, что при подозрении на ТНП на фоне ВИЧ исследование мокроты методом ПЦР позволяет быстро обнаружить атипичных респираторных возбудителей (в том числе пневмоцисты). Определение сывороточных уровней биомаркеров позволяет ориентироваться относительно причины тяжести состояния больных ТНП, а также необходимости назначения антибактериальной терапии. Определение маркеров CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> имеет высокое дифференциально-диагностическое значение у больных ТНП на фоне ВИЧ-инфекции, особенно при отсутствии данных о наличии иммунодефицита.

**Abstract. Features of severe community acquired pneumonia in hiv-infected patients. Bielosludtseva K.O.** Questions of management of patients with severe community acquired pneumonia (CAP) in HIV-infected are particularly acute. Pneumonia etiology, identification and treatment on the background of immune deficiency, its clinical and diagnostic features and tactics are still not clearly described, this significantly increases mortality from CAP in general clinical practice. That is why the aim of the work was to determine clinical features, etiology, severity of systemic inflammation and cellular immunity status of severe pneumonia in HIV-infected individuals. For this, 62 patients with verified severe CAP were observed, after express testing the main group included 11 (17.7%) persons with severe CAP and identified HIV-infection who underwent identification of respiratory pathogens, determination of serum levels of markers of systemic inflammation (procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP)), count of CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> lymphocyte subpopulations. According to the results of causative agent identification in the study group pneumonia caused by *Pneumocystis jirivecii* (in 9 (81.8%) of cases) dominated, whereas in 2 other patients (18.2%) *Streptococcus pneumoniae* was identified. According to the results of objective examination it turned out that the

*peculiarities of severe CAP in HIV infected patients is non-manifestal atypical clinical set of symptoms with predominance of respiratory distress syndrome over general intoxication, due to Pneumocystis pathogenetic mechanisms of lung injury (BR in the study group was at  $37,5 \pm 0,1$  per 1 min. of oxygen saturation  $79,2 \pm 3,0\%$ ), and with following minimal inflammatory processes (maximum level of PCT in patients with pneumocystis pneumonia corresponded  $0.555$  ng/ml). According to the study of cellular immunity it was found that of study group patients had  $CD_4$  count 65% less than in the control group. It turned out that in cases of suspected severe CAP in HIV-infected patients sputum PCR method allows to quickly detect atypical respiratory pathogens (including Pneumocystis). Determination of serum levels of biomarkers allows to be oriented towards the cause of severity state of patients with severe CAP, and the need in antibiotic therapy. Determination of  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_4/CD_8$  markers has high differential diagnostic value in patients with severe CAP and HIV infection, especially in the absence of evidence of immunodeficiency.*

Особливо гостро питання ведення хворих на негоспітальну пневмонію (НП) стоїть у літніх хворих, за наявності тяжкої супутньої патології, в осіб з тяжкими шкідливими звичками, а також з імунодефіцитом різної етіології [1, 2, 4, 5]. Останнім часом виникає наукова думка про те, що ускладнення та тяжкий перебіг НП пов'язані зі збільшенням станів, що зумовлюють низьку імунологічну реактивність хворих [1, 3, 13]. Зміна етіологічного спектра збудників, зниження імунологічного захисту в цих категоріях пацієнтів призводять до збільшення кількості тяжких НП (ТНП), котрі характеризуються атиповою симптоматикою, утрудненою діагностикою, стрімким розвитком тяжких ускладнень, у тому числі вираженої дихальної недостатності (ДН) [1, 8, 15, 17, 18].

Так, за даними Об'єднаної програми ООН, з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) в Україні (UNAIDS-Ukraine) станом на 01.01.2014 р. живе 139573 ВІЛ-позитивні людини [9]. Враховуючи, що близько 85% ВІЛ-інфікованих помирають від захворювань легень (у тому числі половина – від пневмонії), всі захворювання бронхо-легеневої системи у них, крім підтвердженого туберкульозу легень, повинні лікуватись стаціонарно в терапевтичному відділенні за місцем проживання [11]. Незважаючи на те, що в Наказі МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. пневмонія в осіб з тяжкими порушеннями імунітету винесена в окрему рубрику [10], етіологія та лікування пневмонії на фоні імунодефіциту, її клініко-діагностичні особливості та тактика ведення хворих чітко не описані, а вкрай утруднена прижиттєва верифікація опортуністичних збудників гальмує своєчасну та цілеспрямовану діагностику і, відповідно, лікування пневмоній, викликаних опортуністичною флорою, що значно збільшує смертність від НП у загальній клінічній практиці.

Саме тому метою нашої роботи було визначити особливості клініки, етіології, виразності системного запалення та стану клітинного імунітету ТНП у ВІЛ-інфікованих осіб.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення мети нами було обстежено 62 хворих на верифіковану ТНП. Згідно з результатами експрес-тестування, в 11 (17,7%) осіб, що увійшли до основної групи, виявлена пневмонія на фоні ВІЛ-інфекції. Критерії постановки діагнозу використовували згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [12]. Слід зауважити, що при надходженні жоден з цих хворих не знав чи не проінформував про свій статус. Хворим основної групи проводились аналіз об'єктивних даних, оцінка результатів загальноклінічних методів досліджень (загального аналізу крові, харкотиння, даних рентгенограм та комп'ютерних томограм (КТ) органів грудної порожнини (ОГП)), ідентифікація респіраторних збудників, пульсоксиметрія, визначення сироваткових рівнів маркерів системного запалення (прокальцитонін (ПКТ) та С-реактивний протеїн (СРП)), підрахунок субпопуляцій лімфоцитів  $CD_4$ ,  $CD_8$ ,  $CD_4/CD_8$  у цільній крові, експрес-тестування на ВІЛ.

Для комплексної оцінки тяжкості стану та визначення ризику щодо потреби в респіраторній підтримці та вазопресорах була використана бальна оцінка даних за шкалою SMRT-CO [20], згідно з якою дуже низький ризик відповідав 0 балам, низький ризик – 1 балу, середній ризик – 2 балам, високий ризик – 3 балам, дуже високий – 4 та більше; SOFA [21] – для оцінки ризику септичних ускладнень, згідно з якою максимальний ризик розвитку поліорганної недостатності відповідав 24 балам, мінімальний – 0 балам.

Ідентифікація етіологічного збудника проводилась шляхом експрес-діагностики респіраторних патогенів у харкотинні хворих за допомогою мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та мікробіологічного аналізу харкотиння [10, 12].

Виразність системного запалення оцінювалась шляхом визначення сироваткового рівня ПКТ високочутливим методом імунохімічної електрохемілюмінесценції за допомогою тест-

систем «Elecsys PCT» («B.R.A.H.M.S», Німеччина) з використанням імунохімічного електрохемілюмінесцентного аналізатора «Cobas E411» («RocheDiagnostics GmbH», Німеччина), а також сироваткового рівня СРП імунотурбодиметричним методом [19, 22]. Для цього проводився забір венозної крові в першу добу стаціонарного лікування до призначення антибактеріальної терапії (АБТ).

Для оцінки імунного статусу хворих на ТНП проводився підрахунок субпопуляцій лімфоцитів Т-хелперів (CD<sub>4</sub>), Т-супресорів (CD<sub>8</sub>) та хелперно-цитотоксичного співвідношення (CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>) методом проточної лазерної цитофлуориметрії [6].

Оцінка ВІЛ-статусу проводилась шляхом експрес-тестування крові хворих за допомогою СІТО TEST HIV 1/2 («Фармаско», Україна).

Усі хворі дали письмову згоду на проведення досліджень.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [7, 12].

Отримані результати лабораторних імунологічних та загальнозапальних показників обстежених було порівняно з показниками 10 клінічно практично здорових осіб (вік – 51,1±5,6 року, чоловіків – 6 (60%), жінок – 4 (40%)), які склали контрольну групу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу демографічних показників хворих основної групи виявилось, що середній вік становив 35,8±2,5 року. При індивідуальному аналізі виявилось, що тільки одна особа була віком старше 45 років, а абсолютно переважали (91%) молоді хворі. За статтю переважали жінки (у 7 (63,6%) випадках).

За результатами ідентифікації збудника у хворих основної групи виявити етіологічний фактор вдалось у 100% випадків. Абсолютно переважала пневмонія, викликана *Pneumocystis jirivessii* (*P. jirivessii*) (у 9 (81,8%) випадках), тоді як в інших 2 (18,2%) осіб було ідентифіковано *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*).

При цьому всі штами були виявлені в харкотинні (у 2 (18,2%) випадках) та індукованому харкотинні (у 9 (81,8%) випадках) за допомогою методу ПЛР, перевагами якого була можливість верифікації атипичного опортуністичного збудника *P. jirivessii* у невеликих за кількістю зразках біологічного матеріалу.

За результатами визначення анамнестичних особливостей виявилось, що для більшості хворих основної групи (у 8 (72,7%) випадках) характерним була відсутність чітко визначеного початку захворювання, а розвиток хвороби був поступовим протягом кількох тижнів і навіть місяців. При цьому усі хворі відзначали наявність частих простудних захворювань (у 10 випадках) та НП (у 6 випадках) в анамнезі за останній рік.

При аналізі факторів ризику виявилось, що клінічно значуща супутня патологія була характерна тільки для 2 (18,2%) хворих на ВІЛ: ішемічна хвороба серця (1 випадок), гепатит змішаного генезу (1 випадок). Втім шкідливі звички мали 10 (90,9%) хворих: переважало куріння (у 8 випадках) та вживання наркотичних засобів (у 5 випадках).

При аналізі загальної тяжкості стану, що оцінювалась за кількістю балів згідно зі шкалою SMRT-CO, та необхідності в інвазивній дихальній підтримці виявилось, що усі хворі основної групи знаходились у вкрай тяжкому стані при надходженні. При цьому кількість балів за шкалою SMRT-CO дорівнювала 7,3±0,3 бала. Усі хворі потребували респіраторної підтримки, причому в 9 (81,8%) випадках застосовувалась інвазивна штучна вентиляція легень. При цьому загальна кількість балів за шкалою SOFA становила 6,0±0,7 бала, тобто ризик септичних ускладнень у хворих цієї категорії був великим.

Щодо тривалості етіотропного лікування за результатами нашого дослідження виявилось, що середній термін АБТ у хворих основної групи становив 13,3±2,4 днів, тобто спостерігався значний розбіг у тривалості лікування за рахунок того, що деякі особи лікувались понад 14 днів, а в інших – спостерігався швидкий летальний результат.

При аналізі результатів лікування при ТНП у осіб на фоні ВІЛ виявилось, що смерть настала у 9 хворих, тобто показник летальності перевищив 80%.

При аналізі клінічного перебігу захворювання у хворих основної групи виявилось, що він був досить різноманітним – від «класичних» гострих проявів до в'ялих малосимптомних.

При оцінці рівня свідомості, що оцінювався за шкалою Глазго, виявилось, що, незважаючи на загальну тяжкість, порушення свідомості не було характерним для хворих на ТНП при ВІЛ. На нашу думку, така тенденція може бути пов'язана з відсутністю загальної інтоксикації у хворих цієї категорії.

Підвищення температури тіла спостерігалось у всіх хворих на ТНП на фоні ВІЛ, втім вона не перевищила  $38^{\circ}\text{C}$  у 10 (90,9%) осіб. Тобто, згідно з отриманими результатами, виявилось, що для опортуністичної пневмонії фебрилітет не є характерною ознакою. Ця особливість, найімовірніше, пов'язана, з одного боку, з особливостями пневмоцистного ураження легень, а з другого – з відсутністю імунної відповіді у хворих цієї категорії.

Серед скарг, які пред'являли хворі основної групи, переважали задишка (в 11 (100%) випадках) та кашель (у 6 (54,5%) випадках). При цьому, за результатами оцінки виразності цих показників за 5-бальною шкалою, кількість балів задишки становила  $3,72 \pm 0,1$  бала, кашлю –  $1,2 \pm 0,4$  бала.

За результатами об'єктивного обстеження виявилось, що частота дихання (ЧД) у хворих основної групи була на рівні  $37,5 \pm 0,1$  за 1 хв. При цьому спостерігався зворотний кореляційний зв'язок між ЧД та рівнем сатурації крові киснем ( $\text{SpO}_2$ ), що становив  $79,2 \pm 3,0\%$  ( $r = -0,82$  за ранговою кореляцією Спірмана, при  $p < 0,05$ ).

Слід зауважити, що показники ЧД та  $\text{SpO}_2$  у хворих на ТНП на фоні ВІЛ-інфекції майже не поліпшувались під час кисневої терапії. Отримані дані, найімовірніше, пов'язані з особливостями пневмоцистної інвазії легень та формуванням альвеоло-капілярного блоку, що призводить до різких та стійких порушень газообміну.

При оцінці гемодинамічних показників виявилось, що у хворих основної групи, незважаючи

на тяжкість стану, не відзначалось зменшення систолічного артеріального тиску (АТ), що становив  $116,4 \pm 2,8$  мм рт.ст. Отримані дані, найімовірніше, були пов'язані з відсутністю у ВІЛ-інфікованих хворих вираженого загальноінтоксикаційного стану.

При аналізі фізикальних даних у хворих основної групи виявилось, що притуплення перкуторного звуку спостерігалось менше ніж у половини осіб, а саме в 4 (36,4%) випадках, тоді як найчастішими аускультативними феноменами були незвучні розсіяні хрипи (у 8 (80,0%) випадках).

При аналізі результатів додаткових методів дослідження виявилась, що загальна кількість лейкоцитів та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) були вищими за нормальні значення, проте лейкоцитоз у більшості хворих не перевищував  $10,0 \times 10^9$  і становив  $8,6 \pm 1,2 \times 10^9$ , а середній показник ШОЕ відповідав  $28,8 \pm 6,7$  мм/год.

За результатами клініко-рентгенологічних ознак у всіх хворих основної групи спостерігався двобічний процес. Втім у переважній більшості пацієнтів (у 9 (81,8%) випадках) він носив дисемінований, а не вогнищевий характер. Крім того, привертала увагу невідповідність клінічних даних рентгенологічним у хворих на ВІЛ, тобто за наявності нечіткої, а іноді мінімальної симптоматики на рентген-знімку ОГП відзначались двобічні зміни з ураженням усіх відділів легень (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограма ОГП ВІЛ-інфікованого хворого на пневмоцистну пневмонію



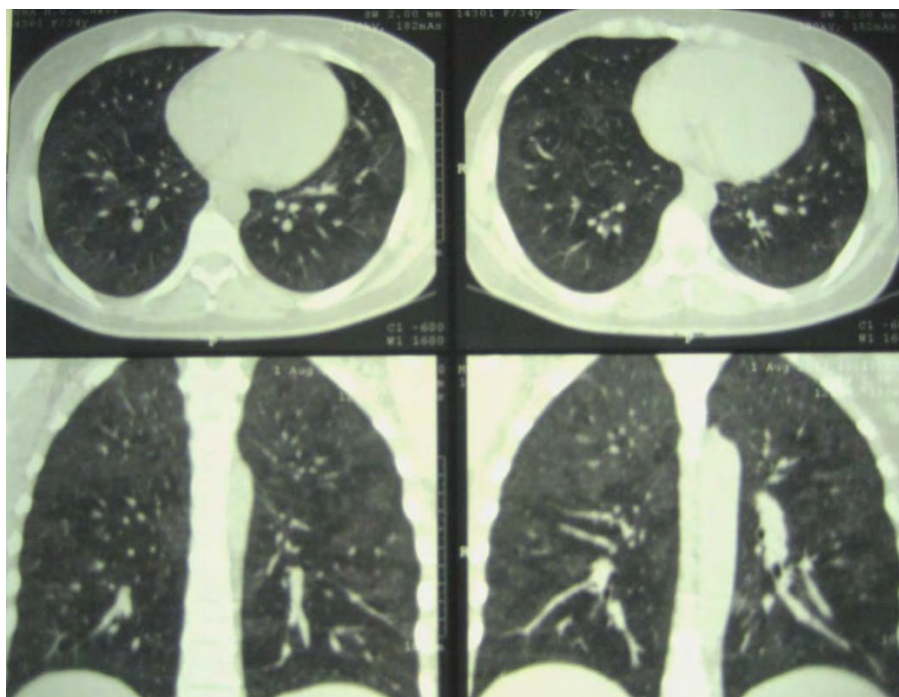


Рис. 2. КТ ОГП ВІЛ-інфікованого хворого на пневмоцистну пневмонію

За результатами даних КТ ОГП у хворих основної групи з верифікованою пневмоцистною пневмонією реєструвалось інтерстиціальне ураження легень за типом «матового скла» (рис. 2).

Щодо визначення виразності системного запалення у хворих на ТНП на фоні ВІЛ-інфекції виявилось, що сироватковий рівень ПКТ у хворих основної групи значно (у 134 рази) перевищував відповідні показники в осіб контрольної групи (табл. 1).

Втім, при індивідуальному аналізі виявилось, що найбільша кількість результатів (у 5 (45,5%) випадках) знаходилась у діапазоні  $\geq 0,25$ – $< 0,5$  нг/мл. Крім того, у хворих з пневмоцистною пневмонією максимально зафіксований рівень ПКТ відповідав 0,555 нг/мл, тоді як у 2 хворих на ВІЛ з верифікованою пневмококовою інфекцією ПКТ становив 1,75 нг/мл та 26,92 нг/мл.

Таблиця 1

### Сироваткові рівні маркерів системного запалення у хворих на ТНП на фоні ВІЛ-інфекції

Групи обстежених	Рівень ПКТ, нг/мл		Рівень СРП, мг/л	
	М $\pm$ m	медіана	М $\pm$ m	медіана
Основна група (n=11)	2,81 $\pm$ 2,4	0,35	82,2 $\pm$ 47,6	15,00
Контрольна група (n=10)	0,021 $\pm$ 0,1	0,02	4,03 $\pm$ 0,1	4,29
Достовірність різниці за критерієм Манна-Уїтні	p <sub>o-k</sub> =0,000		P <sub>o-k</sub> =0,000	

Примітки: 1. о – основна група; 2. к – контрольна група.

Отримані дані свідчать про те, що, згідно з результатами визначення рівня ПКТ, у хворих на ТНП на фоні ВІЛ-інфекції системне запалення відсутнє, а ризик розвитку септичних ускладнень є мінімальним.

Щодо сироваткового рівня СРП, рівень цього показника у хворих основної групи був на 98,5% більшим, ніж в осіб контрольної групи (див. табл. 1). Втім, за результатами індивідуального аналізу виявилось, що у переважної більшості (у

7 (77,8%)) хворих на пневмоцистну пневмонію рівень СРП не перевищував 15 мг/мл, що відповідає нижній границі лабораторної норми, тоді як у хворих основної групи з верифікованою пневмококовою пневмонією цей показник становив 468 мг/л та 320 мг/мл.

Згідно з літературними даними, у хворих на ВІЛ напряду уражуються клітини імунітету CD<sub>4</sub>,

при цьому їхня кількість зменшується до 200 мкг<sup>-1</sup>, що призводить до зниження хелперно-цитотоксичного співвідношення менше одиниці [16].

За результатами дослідження виявилось, що у хворих основної групи рівень CD<sub>4</sub> був на 65% меншим за показник в осіб контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

**Рівні маркерів клітинного імунітету у хворих групи 2**

Групи обстежених	Рівень CD <sub>4</sub> , мкг <sup>-1</sup>		Рівень CD <sub>8</sub> , мкг <sup>-1</sup>		Рівень CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	
	M±m	медіана	M±m	медіана	M±m	медіана
Основна група (n=11)	15,6± 1,8	17,00	255,3± 146,9	100,00	0,89± 0,61	0,20
Контрольна група (n=10)	1037,0± 84,7	1099,00	644,7± 75,7	654,25	1,69± 0,14	1,60
Достовірність різниці за критерієм Манна-Уїтні	P <sub>o-к</sub> =0,000		P <sub>o-к</sub> =0,002		P <sub>o-к</sub> =0,002	

Примітки: 1. о – основна група; 2. к – контрольна група.

**ВИСНОВКИ**

1. Особливостями ТНП, що перебігає на фоні ВІЛ-інфекції, є атипова неманіфестна клінічна симптоматика з переважанням синдрому дихальних розладів над загальноінтоксикаційним, що зумовлено патогенетичними механізмами пневмоцистного ураження легень і супроводжується мінімальними запальними процесами.

2. При підозрі на ТНП на фоні ВІЛ дослідження харкотиння методом ПЛР дозволяє швидко виявити атипових респіраторних збудників (у тому числі пневмоцисту) та підвищити ефектив-

ність лікування шляхом призначення специфічної терапії.

3. Визначення сироваткових рівнів біомаркерів ПКТ і СРП дозволяє зорієнтуватись відносно причини тяжкості стану хворих на ТНП, а також необхідності призначення АБТ.

4. Визначення маркерів CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> мають високе диференціально-діагностичне значення у хворих на ТНП на фоні ВІЛ-інфекції, особливо за відсутності даних про наявність імунodefіциту, наприклад при відмові пацієнта від проведення ВІЛ-тесту.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Авдеев С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А. Г. Чучалин // Рус. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, № 5. – С. 1–11.  
 2. Аверьянов А. В. Современные принципы ведения больных с тяжелой внебольничной пневмонией / А.В. Аверьянов // Consilium medicum. – 2009. – № 1. – С. 6–9.  
 3. Вільцанюк О. О. Порівняльна клініко-лабораторна оцінка пневмоній у наркозалежних хворих та хворих, що не вживали наркотичних засобів / О.О. Вільцанюк // Аллергологія. – 2009. – № 280. – С. 22–31.  
 4. Вовк Е. И. Внебольничная пневмония в начале XXI века: плата за жизнь в большом городе / Е.И. Вовк, А.Л. Верткин // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 5–8.

5. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев. – М.: Практическая медицина, 2006. – 607 с.  
 6. Ковальчук Л. В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека CD (Cluster differentiation) система / Л. В. Ковальчук – М.: РГМУ, 2003. – 322 с.  
 7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.  
 8. Новиков Ю. К. Пневмонии: сложные и нерешенные вопросы диагностики и лечения / Ю. К. Новиков // Рус. мед. журнал. – 2004. – № 17. – С. 2–5.  
 9. Офіційний сайт Державної служби України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДУ та інших

соціально-небезпечних захворювань : [Електронний ресурс]. URL: <http://dssz.gov.ua/index.php/uk/operativna-informaciya> (25 квітня 2014).

10. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.

11. Про удосконалення добровільного консультування тестування на ВІЛ : Наказ МОЗ України № 415 від 19.08.2005 р. – К., 2005. – 100 с.

12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

13. Респираторная медицина. В 2 т. Т.1. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.

14. Фещенко Ю. И. Негоспитальная пневмония у взрослых (этиология, патогенез, классификация, диагностика, антибактериальная терапия) (проект рекомендаций) / Ю.И. Фещенко, А. Я. Дзюблик, А.А. Мухин // Укр. хіміотерапевт. журнал. – 2003. – № 1. – С. 5–8.

15. Юдина Л. В. Анализ причин смертности от внебольничной пневмонии в г. Киеве / Л. В. Юдина, Н. И. Демин, Ю. В. Рачко // Здоров'я України. – 2005. – № 1–2. – С. 3.

16. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: com-

parisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia / I. Werra [et al.] // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 4. – P. 607–613.

17. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis / S. Ewig // Eur. Resp. Monograph. – 1997. – Vol. 3. – P. 13–35.

18. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America / R. P. Dellinger [et al.] // Crit. Care Med. – 2008 – Vol. 36, N 1. – P. 296–327.

19. Hedlund J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis / J. Hedlund, L.O. Hansson // Infection. – 2000. – Vol. 28. – P. 68–73.

20. Patrick G. P. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia / G.P. Patrick, R. Wolfe, M. Whitby // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 375–384.

21. Value of SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score and total maximum SOFA score in 812 patients with acute cardiovascular disorders / U. Janssens [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 5. – P. 225.

22. Christ-Crain M. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia / M. Christ-Crain, D. Stolz, R. Bingisser // Am. Rev. Resp. Disease. – 2006. – Vol. 174. – P. 84–93.

## REFERENCES

1. Avdeev SN. [Severe community acquired pneumonia]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2001;5:1–11. Russian.

2. Aver'janov AV. [Modern principles of management of patients with severe community-acquired pneumonia]. *Consilium medicum*. 2009;1:6–9. Russian.

3. Vil'canjuk OO. [Comparative clinical and laboratory evaluation of pneumonia in drug dependent patients and patients who did not use narcotics]. *Allergologija*. 2009;280:22–31. Ukrainian.

4. Vovk EI. [Community-acquired pneumonia in the early twenty-first century: the fee for life in the big city]. *Lechashhij vrach*. 2008;8:5–8. Russian.

5. Vorob'ev AA. [Immunology and allergology]. *Prakticheskaja medicina*. 2006;607. Russian.

6. Koval'chuk LV. [Antigenic markers of immune system cells of human CD (Cluster differentiation) system]. 2003;322. Russian

7. Lapach SN. [Statistical methods in biomedical research using Excel]. 2000: 320– ISBN 966-7632-16-4. Russian.

8. Novikov JuK. [Pneumonia complex and unresolved issues of diagnosis and treatment]. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004;17:2–5. Russian.

9. [Official website of the State Service of Ukraine on AIDS and other socially dangerous diseases] URL: <http://dssz.gov.ua/index.php/uk/operativna-informaciya>. Ukrainian.

10. [On approval of clinical protocols of care in the specialty "Pulmonology": Order of Ukraine №128 from 19.03.2007]. 2007;146. Ukrainian.

11. [Improvement on voluntary counseling HIV testing: Order of Ukraine № 415 from 19.08.2005]. 2005;100. Ukrainian.

12. Rebrova Oju. [Statistical analysis of medical data. Application packages of STATISTICA]. 2002;312. Russian.

13. [Respiratory Medicine in 2 vol]: Ed. AG Chuchalin. 2007;1:800.

14. Feshhenko JuI. [Community-acquired pneumonia in adults (etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy) (draft of recommendations)]. *Ukrains'kij himioterapevtichnij zhurnal*. 2003;1:5–8. Ukrainian.

15. Judina LV. [Analysis of causes of death from community-acquired pneumonia in Kiev] *Zdorov'ja Ukraïni*. 2005;1–2:3. Ukrainian.

16. Werra I. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Critical Care Medicine*. 1997;4:607–13.

17. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. *European Respiratory Monograph*. 1997;3:13–35.

18. Dellinger RP. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the

American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Critical Care Medicine. 2008;36(1):296–327.

19. Hedlund J, Hansson LO, Hedlund J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. Infection. 2000;28:68–73.

20. Patrick GP, Wolfe R, Whitby M. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired

Pneumonia. Clinical Infectious Diseases. 2008;47(3):375–84.

21. Janssens U. Value of SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score and total maximum SOFA score in 812 patients with acute cardiovascular disorders. Critical Care. 2001;5:225.

22. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. American Review of Respiratory Disease. 2006;174:84–93.

Стаття надійшла до редакції  
24.04.2014



УДК 616-001«362»

**В.А. Чайка**

### СОЧЕТАННАЯ ТРАВМА В УСЛОВИЯХ МИРНОГО ВРЕМЕНИ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

кафедра хирургии № 2

(зав. – д. мед. н., проф. А.Б. Кутовой)

ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина

SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"

Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine

e-mail: chich\_dsma@mail.ru

**Ключевые слова:** сочетанная травма, промышленный регион, летальность

**Key words:** combined trauma, industrial region, mortality

**Реферат.** Поєднана травма в умовах мирного часу. Чайка В.А. У роботі узагальнені епідеміологічні особливості поєднаної травми (ПТ), характерні для промислового регіону. Проаналізовано 486 випадків ПТ за період з 2010 по 2012 рр. Переважали пацієнти чоловічої статі. У віці від 25 до 44 років було 267 (54,9 %) осіб. Найчастіше мало місце пошкодження 2 анатомічних областей (АО) - 224 (46,1 %); 3 АО - 177 (36,4%) і 4 і більше - 85 (17,5 %). За частотою превалювала черепно-мозкова травма - 94,2 %, скелетна травма - 70,6 %, травма органів грудної клітки та черевної порожнини - 68,4% і 35,7% відповідно. Як домінуюче пошкодження на першому місці була травма органів черевної порожнини - 148 (30,5 %). У 17 (3,5 %) випадках встановити домінуючий характер травми не вдалося. Показник летальності мав пряму залежність від характеру травми і віку пацієнта. Максимальні значення виявлені при одночасному пошкодженні головного мозку й органів черевної порожнини - 28,6 %, а також у групи пацієнтів старше 60 років - 35,1 %. З 2010 по 2012 рік мало місце зниження загальної летальності на 3,5 %.

**Abstract. Combined trauma in peaceful time. Chaika V.A.** In the article epidemiological features of combined trauma (CT), characteristic for the industrial region were summarized. 486 cases of CT were analyzed for the period from 2010 to 2012. Male patients dominated. 267 (54.9%) patients were the age from 25 to 44 years. Most often the damage occurred in 2 anatomic regions (AR) - 224 (46.1%), 3 AR - 177 (36.4%) and 4 or more - 85 (17.5%). Traumatic brain injury - 94.2%, skeletal trauma - 70.6%, the trauma of the chest and abdomen - 68.4% and 35.7%, respectively prevailed. Injury of the abdominal cavity as a dominant one - 148 (30.5%) occupied the first place. In 17 (3.5%) cases it was impossible to establish the dominant damage. Mortality rate was directly dependent on the type of the trauma and patient's age. Maximum values were found in the combined brain injury and that of abdominal organs - 28.6%, as well as in the group of patients older than 60 years - 35.1%. From 2010 to 2012 the overall mortality decreased by 3.5%.

Частота сочетанной травмы (СТ) в структуре общего травматизма составляет от 5 до 18%, и из

года в год имеет постоянную тенденцию к росту [2, 6]. На протяжении последних десятилетий СТ

остаётся одной из актуальных проблем неотложной хирургии [2, 6, 8, 9]. Этот факт обусловлен трудностями диагностики и недостаточной эффективностью лечебной программы, высоким уровнем смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1, 6, 7, 9]. Важным аспектом при лечении пострадавших с СТ является определение доминирующего повреждения. В связи с этим различают 7 клинических групп СТ: I группа – сочетанная черепно-мозговая травма, II – сочетанная травма спинного мозга, III – сочетанная травма груди, IV – сочетанная травма живота и органов брюшинного пространства, V – сочетанная травма опорно-двигательного аппарата, VI – сочетанная травма с двумя и более тяжёлыми (доминирующими) повреждениями, VII – сочетанная травма без тяжёлых повреждений [2, 3, 4]. В условиях мирного времени для отдельно взятого региона характерно преобладание той или иной группы СТ [7]. Так, по мнению некоторых авторов, в крупных городах превалирует черепно-мозговая и скелетная травма. Проведенные исследования показывают, что встречаемость СТ зависит от плотности населения, а её структура от различий уклада и ритма жизни, а также разного числа транспортных средств [7].

Летальность при СТ колеблется от 22 до 43%, а при наличии тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) достигает 80-93% [1, 2]. Несмотря на постоянно совершенствующиеся методы лечения данных пациентов, заметных успехов в снижении показателя летальности добиться до сих пор не удалось [3, 4].

Цель работы – определить эпидемиологические особенности сочетанной травмы мирного времени в условиях промышленного региона.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Произведен ретро- и проспективный анализ результатов лечения 486 пострадавших с тяжёлой СТ, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии политравмы КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова» за период с 2010

по 2012 г. Среди пациентов имело место некоторое преобладание мужского пола от 76 (59,4%) человек в 2010 г. до 109 (63,7%) и 117 (62,6%) в 2011 г. и 2012 г. соответственно. При поступлении все пациенты осматривались специалистами анестезиологического, хирургического, нейрохирургического и травматологического профиля. При обследовании использовался полный спектр доступных методов: рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, видеоторако- и видеолaparоскопия [2]. При распределении пациентов по возрастным группам использована классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1963 г. с коррекцией в 2009 г. Для удобства обработки данных пациенты старше 60 лет объединены в одну группу. У всех пациентов определяли доминирующее повреждение как наиболее жизнеугрожающее и характеризующееся наивысшим баллом по шкале ISS [6].

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли методами вариационной статистики, реализованными стандартными пакетами прикладной программы статистического анализа STATISTICA FOR WINDOWS 6.0.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обращает на себя внимание ежегодный рост количества пострадавших. Так, в 2010 г. в клинику госпитализировано 128 человек (26,3%), в 2011 г. – 171 (35,2%) и в 2012 г. – 187 (38,5%). Из них 418 (86,0%) пациентов находились в трудоспособном возрасте: в 2010 г. – 101 (78,9%) пострадавший; в 2011 г. – 153 (89,4%); в 2012 г. – 164 (87,7%). При этом наиболее многочисленной была группа в возрасте от 25 до 44 лет: в 2010 г. – 58 (45,3%); в 2011 г. – 104 (60,8%) и в 2012 г. – 105 (56,2%). Среди всех больных 109 (22,4%) находились в состоянии алкогольного опьянения.

Чаще наблюдалось повреждение двух анатомических областей (АО) – 224 (46,1%) пациента. Соответствующие данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

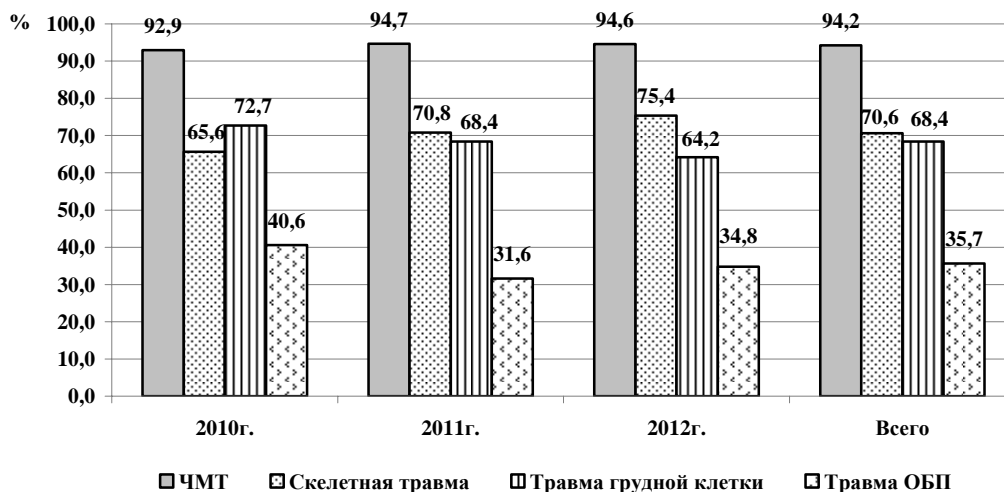
**Распределение пострадавших с сочетанной травмой по количеству поврежденных анатомических областей**

АО	2010г.		2011г.		2012г.		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2АО	61	47,7	81	47,4	82	43,9	224	46,1
3АО	44	34,4	62	36,3	71	37,9	177	36,4
4 и более АО	23	17,9	28	16,3	34	18,2	85	17,5

Следует отметить, что самым частым повреждением при СТ являлась черепно-мозговая травма (ЧМТ) – 94,2%, реже всего встречалась травма органов брюшной полости (ОБП) – 35,2% (рис. 1).

При этом доминирующим повреждением в 148 (30,5%) случаях была травма ОБП, в 125

(25,7%) – ЧМТ, в 105 (21,6%) – скелетная травма и реже всего, в 91 (18,7%) – травма органов грудной клетки. В 17 случаях (3,5%) установить доминирующий характер травмы не удалось.

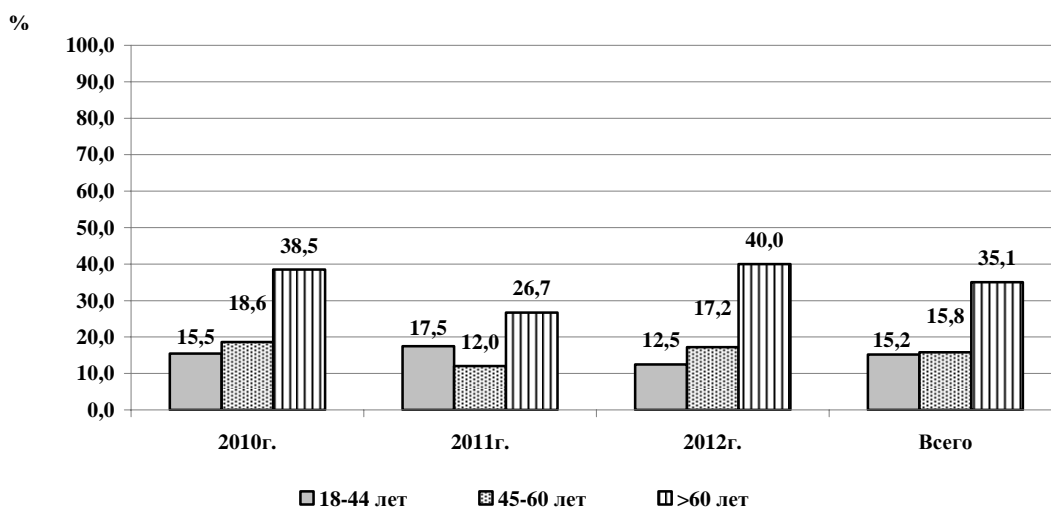


**Рис. 1. Распределение пострадавших с сочетанной травмой по видам травм**

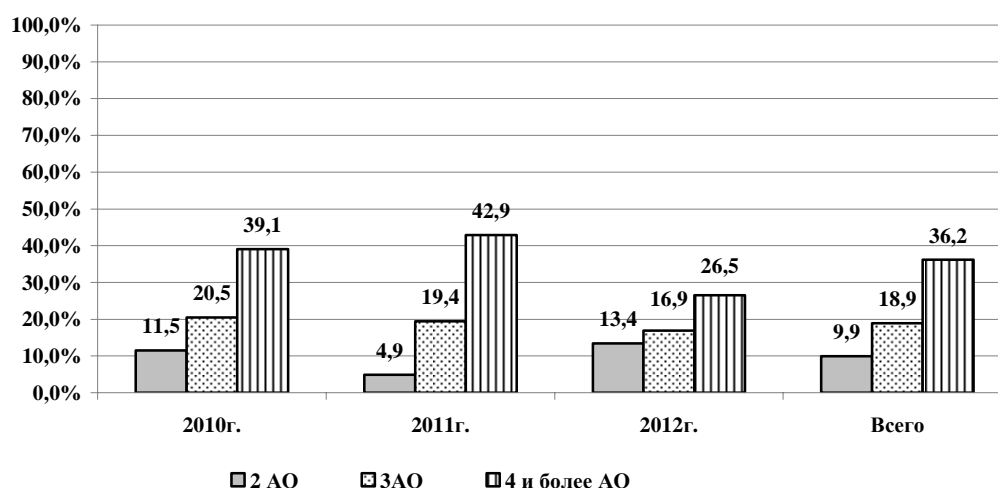
Уровень летальности проявил тенденцию к снижению с течением времени. Так, в 2010 г. умерло 27 (21,1%) человек, в 2011 г. – 27 (15,7%) человек и в 2012 г. – 33 (17,6%) ( $p < 0,05$ ). Существенное влияние на летальность оказывали характер травмы и возраст пострадавших. Максимальные показатели летальности наблюдались в группах больных с сочетанной ЧМТ и травмой ОБП: в 2010 г. – 31,3%; в 2011 г. – 33,3%; в

2012 г. – 21,3%. Наибольшего внимания требовали пациенты группы поздней зрелости и пожилые (>60 лет). Показатель летальности в этой группе на протяжении 3-х лет имел достаточно высокое значение (рис. 2).

В зависимости от количества повреждённых АО показатель летальности распределился так, как показано на рисунке 3.



**Рис. 2. Показатель летальности среди больных с сочетанной травмой по возрастным категориям**



**Рис. 3. Летальность среди пострадавших с сочетанной травмой в зависимости от количества повреждённых анатомических областей**

Обращает на себя внимание то, что перелом таза, существенно повышая тяжесть состояния больных, увеличивал летальность, которая за весь период наблюдений составила 33,7%.

#### **ВЫВОДЫ**

1. Таким образом, структура сочетанной травмы в условиях промышленного региона характеризуется превалированием ЧМТ и повреждениями скелета. При этом чаще (30,5%) доминирующим повреждением оказывалась травма ОБП.

2. За последние годы удалось добиться снижения показателя летальности с 21,1% до 17,6%, который, однако, остаётся всё ещё высоким и имеет прямую взаимосвязь с характером травматического повреждения и возрастом пострадавших.

3. Летальность среди пострадавших с сочетанной травмой в городах с различной численностью населения и пути ее совершенствования / В.В. Щедренок, Е.К. Гуманенко, О.В. Могучая // Вестник травматологии и ортопедии. – 2008. – № 1. – С. 3-7.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ермолов А.С. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути её снижения / А.С. Ермолов, М.М. Абакумов В.А. Соколов // Хирургия. - 2006. – № 9. – С. 16-20.

2. Королёв В.М. Организация медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой в условиях травмоцентра первого уровня / В.М. Королёв, В.Н. Кораблёв. – Хабаровск, 2012. — 98с.

3. Намазбеков М.Н. Эпидемиологические, диагностические и лечебные аспекты сочетанной травмы / М.Н. Намазбеков, А.К. Молдоташова, У.Б. Байзаков // Вестник КРСУ. - 2012. – Т.12, № 2. – С. 122-124.

4. Овсянников Д.М. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) / Д. М. Овсянников, А.А. Чехонацкий, В.Н. Колесов // Саратов. науч.-мед. журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. - С. 777-785.

5. Щедренок В.В. Организация медицинской помощи пострадавшим с сочетанной черепно-мозговой

6. Эпидемиология тяжёлой сочетанной травмы в мегаполисе / Р.М. Габдулахов, М.В. Тимербулатов, Р.Г. Гараев [и др.] // Гений Ортопедии. - 2009. - № 4. - С. 95-98.

7. Hansen K.S. Epidemiology of severely and fatally injured patients in western part of Norway / K.S. Hansen, I. Morild, L.B. Engeseter // Scandinavian J. Surgery. – 2004. – Vol. 93. – P. 198-203.

8. Norrils F.H. Understanding Research on the Epidemiology of Trauma and PTSD / F.H. Norrils, L.B. Slone // PTSD Res. Quarterly. –2013.–Vol. 24, N 2-3. – P. 1-13.

9. Potenza B.M. The epidemiology of serious and fatal injury in San Diego County over an 11-year period / B.M. Potenza, D.B. Hoyt, R. Coimbra // J.Trauma. – 2004. – Vol. 56, N 1. – P. 68-75.

### **REFERENCES**

1. Ermolov AS, Abakumov MM, Sokolov VA. [Structure of hospital mortality in combined trauma and ways to reduce]. Journal im. N.I. Pirogova. 2006;9:16-20. Russian.

2. Korolev VM, Korablev VN. [Management of medical aid to the victims with combined trauma in the first level centre of trauma]. 2012;98. Russian.

3. Namazbekov MN, Moldotashova AK, Bayzakov UB. [Epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of combined trauma]. Vestnik KRSU. 2012;12(2):122-4. Russian.

4. Ovsyannikov DM, Chekhonatskiy AA, Kolesov VN. [Social and epidemiological aspects of traumatic brain injury (Review)]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy Journal. 2012;8(3):777-85. Russian.

5. Shchedrenok VV, Gumanenko EK, Moguchaya OV. [Management of medical aid to the victims with combined brain injury in cities with varying populations and ways to improve it]. Vestnik travmatologii i ortopedii. 2008;1:3-7.

6. Gabdulakhov RM, Timerbulatov MV, Garaev RG. [Epidemiology of severe combined trauma in the city]. Geniy Ortopedii. 2009;4:95-98. Russian.

7. Hansen KS, Morild I, Engeseter LB. Epidemiology of severely and fatally injured patients in western part of Norway. Scandinavian Journal of Surgery. 2004;93:198-203.

8. Norrils FH, Slone LB. Understanding Research on the Epidemiology of Trauma and PTSD. PTSD Research Quarterly. 2013;24(2-3):1-13.

9. Potenza BM, Hoyt DB, Coimbra R. The epidemiology of serious and fatal injury in San Diego County over an 11-year period. J.Trauma. 2004;56(1):68-75.

Стаття надійшла до редакції  
16.02.2014



УДК 617.557-007.43-036.87-092-089

**Л.С. Білянський,  
О.В. Свисенко,  
С.І. Нетеса**

### **ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВНОЇ ПАХВИННОЇ ГРИЖІ**

*Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України  
вул. Героїв Севастополя, 38, Київ, 03065, Україна  
ДЗ «Дніпропетровська спеціалізована медико-санітарна частина №6 МОЗ України»  
вул. Тітова, 29, Дніпропетровськ, 49000, Україна  
National Institute of Surgery and Transplantology named after O.O. Shalimov NAMS of Ukraine  
str. Heroes of Sevastopol, 38, Kyiv, 03065, Ukraine  
SE "Dnipropetrovsk Specialized Health Station N 6, Health Ministry of Ukraine"  
Titov str., 29, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: svisenko\_oleg@i.ua*

**Ключові слова:** поліпропіленова сітка, колаген, преперитонеальна фіксація, тканинна реакція  
**Key words:** polypropylene mesh, collagen, preperitoneal fixation, tissue reaction

**Реферат.** Патогенетическое обоснование хирургического лечения рецидивной паховой грыжи. Билянський Л.С., Свисенко О.В., Нетеса С.И. Целью исследования было изучение тканевых реакций на имплантацию полипропиленовой сетки, обработанной коллагеном, после проведения пластики экспериментального дефекта у крыс при преперитонеальной локализации протеза. Исследование проводили в двух экспериментальных группах. Группа 1 – у 17 крыс производили экспериментальный дефект мышечно-апоневротического слоя передней брюшной стенки размером 3 см с дальнейшей фиксацией полипропиленовой сетки размерами 0,5×1,0 см в преперитонеальном пространстве. Группа 2 – у 20 крыс в аналогичных условиях использовали полипропиленовую сетку, обработанную коллагеном. Морфологический анализ этапов формирования рубцовой ткани у крыс в зоне имплантации в преперитонеальном пространстве по основным стереологическим характеристикам клеточных и волоконных структур соединительной ткани с учетом тканевых гемодинамических особенностей свидетельствует о существенных преимуществах использования полипропиленовой сетки, обработанной коллагеном, на протяжении 2 месяцев после экспериментальной герниопластики.



**Abstract. Pathogenetic substantiation of surgical treatment of recurrent inguinal hernia. Bilianskyi L.S., Svisenko O.V., Netesa S.I.** Research purpose was to investigate tissue reactions on implantation of polypropylene mesh, processed with collagen, after plastic surgery of experimental defect in rats in preperitoneal prosthesis localization. Research was performed in two experimental groups. Group 1 – in 17 rats an experimental defect of anterior abdominal wall with 3 cm of size with further preperitoneal fixation of the polypropylene mesh of 0,5×1,0 cm size was performed. Group 2 – in 20 rats under analogous conditions preperitoneal fixation of polypropylene mesh, processed with collagen was performed. Morphological analysis of stages of scar tissue formation in the implantation region in the preperitoneal cavity of rats by stereological characteristics of cellular and fiber structures of connective tissue considering hemodynamic characteristics shows substantial benefits of polypropylene mesh, processed with collagen, during 2 months after experimental hernioplasty.

На сьогоднішній день достеменно доведено, що формування пахвинної грижі завжди пов'язано з пошкодженням задньої стінки пахвинного каналу та станом одного спільного елемента тканин черевної стінки, а саме колагену, патологічні зміни якого закладають фундамент розвитку грижі і високий відсоток її рецидиву [2, 3, 4]. Особливо складні в лікуванні пахвинні грижі, які багаторазово рецидивують. У зоні дефекту спостерігається прогресування процесів атрофії і склерозу оточуючих м'язово-апоневротичних тканин, особливо виражених за наявності у хворих великих за розмірами гриж. Фасціальний каркас замінюється рубцевою тканиною, втрачає міцність і здатність до надійного зрощення. Такі зміни посилюються з кожним наступним втручанням на черевній стінці, а лігатурні гранульоми післяопераційної рани залишають «латентну інфекцію» [3, 6].

За даними численних вітчизняних і закордонних джерел, кількість рецидивів захворювання після «традиційних» методик становить 12-15% при первинних і до 40% – при рецидивних грижах. Новітні методики алогерніопластик, сучасні пластичні і шовні матеріали дозволили значно знизити розвиток рецидивів – до 0,5-2,7%, але у 4-16% пацієнтів виникають ускладнення, пов'язані саме з імплантом. Незважаючи на біологічну інертність сітчастого поліпропіленового імпланту, який у 90% використовують для алогерніопластики вітчизняні хірурги, виникає запальна реакція оточуючих тканин, фіброз, нагноєння, нориці, відчуття стороннього тіла в місці операції, поява хронічного пахвинного болю, рецидив грижі, які впливають на якість життя хворих [3, 4, 5]. Для поліпшення протезного матеріалу пропонуються імплантати, які містять колаген та його деривати (Parietex Composite, Permacol). В Україні такі протези не мають широкого впровадження у зв'язку з високою ціною, що обмежує їх використання. Ці обставини зумовлюють необхідність проведення експериментальних досліджень доступності вітчизняної поліпропіленової сітки, попередньо обробленої розчином колагену, та можливості її

застосування в клінічній практиці для лікування грижової хвороби.

Враховуючи покращення результатів лікування у хворих на пахвинну грижу, доцільним є розміщення протезу в преперитонеальному просторі та широке впровадження колагенвмісних алопластичних матеріалів у пластичну хірургію, що може сприяти вирішенню проблеми колагенової недостатності черевної стінки.

Мета дослідження – дослідити тканинні реакції на імплантацію поліпропіленової сітки, обробленої колагеном, після проведення пластички експериментального дефекту у щурів при преперитонеальній локалізації протезу.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментально-морфологічне дослідження проводили на 37 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях масою 200-280 г. Піддослідні тварини були розподілені на 2 групи, яким в умовах експериментальної операційної під ефірним наркозом з дотриманням правил асептики й антисептики проводили оперативні втручання за такими варіантами. Група 1 – у 17 щурів відтворювали експериментальний дефект м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки розміром 3 см з подальшою фіксацією поліпропіленової сітки розмірами 0,5×1,0 см в преперитонеальному просторі. Група 2 – у 20 щурів за аналогічних умов використовували поліпропіленову сітку, оброблену колагеном.

Морфологічне дослідження проводили через 3 доби, 7 діб, 2 тижні, 4 і 8 тижнів після імплантації поліпропіленового протеза.

При проведенні морфологічного дослідження тканинних структур передньої черевної стінки керувалися загальними засадами стереометричного аналізу, викладеними Г.Г.Автанділовим зі співав. (1981), і визначали такі параметри для всіх об'єктів: відносний об'єм колагенових волокон, фібробластів у складі рубцевої тканини, нейтрофільних гранулоцитів, гемокапілярів; поверхневу щільність і чисельну щільність гемокапілярів.

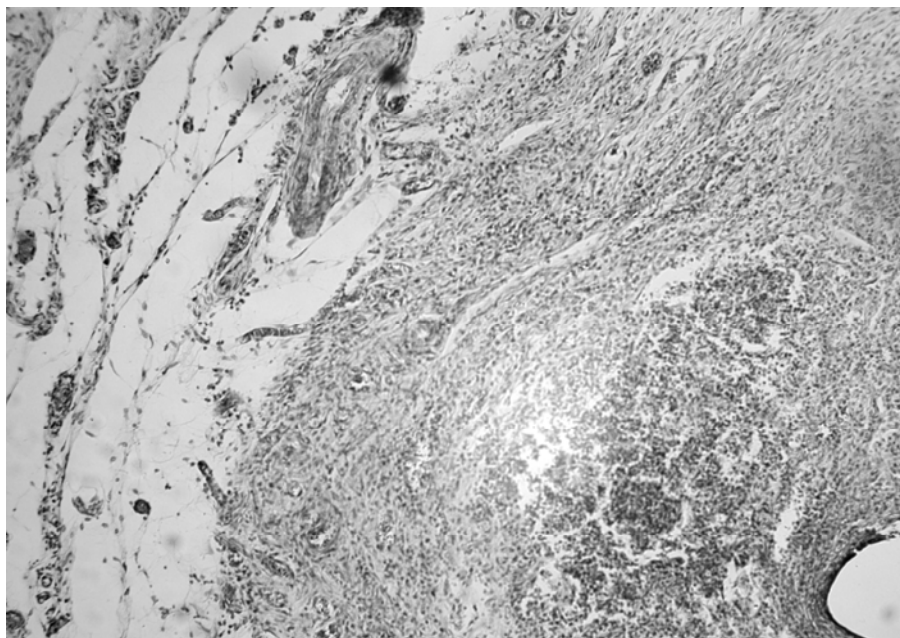
При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували за допомогою IBM PC "Pentium-III" в оболонці електронної таблиці Excel при використанні відповідних формул (Твердохлеб И.В. и соавт., 1996) і з використанням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі динаміки редукції нейтрофільної інфільтрації було встановлено, що найбільша її швидкість спостерігалася у тварин 2-ї експериментальної групи після застосування сітки, обробленої колагеном (значення параметра на 7-у добу становило  $0,087 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ ). У 1-й групі величини відповідного параметра на 7-у добу

становили  $0,146 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$ , що на 68% ( $p < 0,05$ ) перевищувало значення у 2-й експериментальній групі. У подальшому, через 2 тижні після оперативного втручання, значення відносного об'єму нейтрофілів знижувалися, проте у 1-й групі значення перевищували показники 2-ї групи тварин більше ніж у 2 рази.

Гістологічно у зоні імплантації протеза у преперитонеальному просторі через 3 доби після втручання в обох експериментальних групах тварин спостерігалися типові ознаки активного запалення (рис. 1, 2). У зоні безпосереднього контакту тканини з імплантатом спостерігалася велика кількість формених елементів крові. Серед лейкоцитів переважали паличко-ядерні та сегментоядерні нейтрофіли.



**Рис. 1. Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 1-ї експериментальної групи через 3 доби після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 100$**

Значну увагу у нашому дослідженні привернув аналіз динамік стереологічних характеристик, що віддзеркалюють процеси реорганізації клітинних та волоконних елементів сполучної тканини. При вивченні змін відносного об'єму колагенових волокон було відмічено зростання показника в обох експериментальних групах, причому найбільш виразно воно виявлялося в 2-й групі тварин протягом 1-го місяця після операції. Ця обставина вказує на більшу

швидкість процесів перебудови волоконних структур у вказаній групі протягом формування рубцевої тканини.

Це підтвердилося також при використанні різних диференційованих методик гістологічного забарвлення компонентів тканини в зоні імплантації через 7 і 14 діб після проведення експериментальної пластики в преперитонеальному просторі (рис. 3-4).



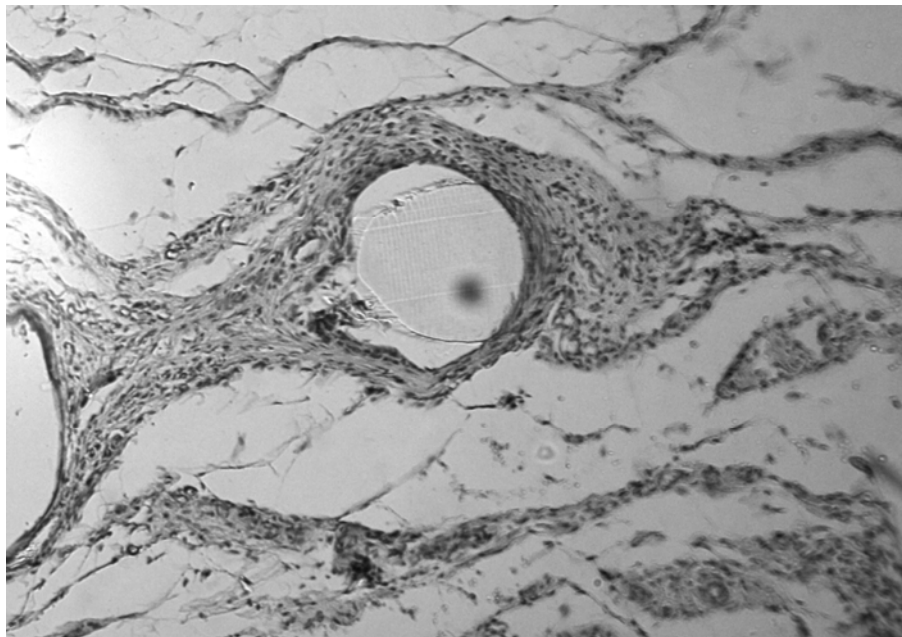
**Рис. 2.** Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 2-ї експериментальної групи через 3 доби після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 100$

Динаміка змін показника відносного об'єму фібробластів мала фазовий характер. Привертала увагу активізація накопичення клітинних елементів сполучної тканини у тварин після засто-

сування сітки, обробленої колагеном, вже від 3-ї доби післяопераційного періоду та стабільне зростання значень параметра аж до 30-ї доби перебігу ранового процесу.



**Рис. 3.** Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 1-ї експериментальної групи через 7 днів після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 200$



**Рис. 4.** Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 2-ї експериментальної групи через 7 діб після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 400$

У 1-й групі протягом першої фази загоєння (до 7-ї доби) значення показника зростали помірно, активізуючись протягом 2-ї та 3-ї фаз (до 30-ї доби). При цьому величини відносного об'єму фібробластів досягали наприкінці 1-го місяця спостережень  $0,055 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$  та  $0,059 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$  відповідно для 1-ї та 2-ї груп. У подальшому, на етапі формування та перебудови рубця, відбувалося прогресивне зниження кількості клітинних елементів сполучної тканини, причому інтенсивність спадання відносного об'єму фібробластів можна розглядати як показник темпів реорганізації структури рубця. Привертає увагу випередження темпів редукції вказаного параметра у 2-й групі. У той же час, параметри відносного об'єму фібробластів у 1-й експериментальній групі знижувалися незначною мірою, що вказує на меншу швидкість процесів біосинтезу та наступної реорганізації волоконних структур рубця, що формується.

Динаміка відносного об'єму колагенових волокон та фібробластів, що пов'язана з хронологічним розмежуванням фаз біосинтезу колагенового матриксу та змінами його якісного складу в ході реорганізації рубця, зумовила чітко виражену фазовість динаміки співвідношення цих параметрів. При специфічному забарвленні сполучної тканини, починаючи від 2-го тижня після оперативного втручання, було характерним переважання товстих колагенових волокон,

орієнтованих паралельно та утворюючих впорядкований матрикс (рис. 5, 6).

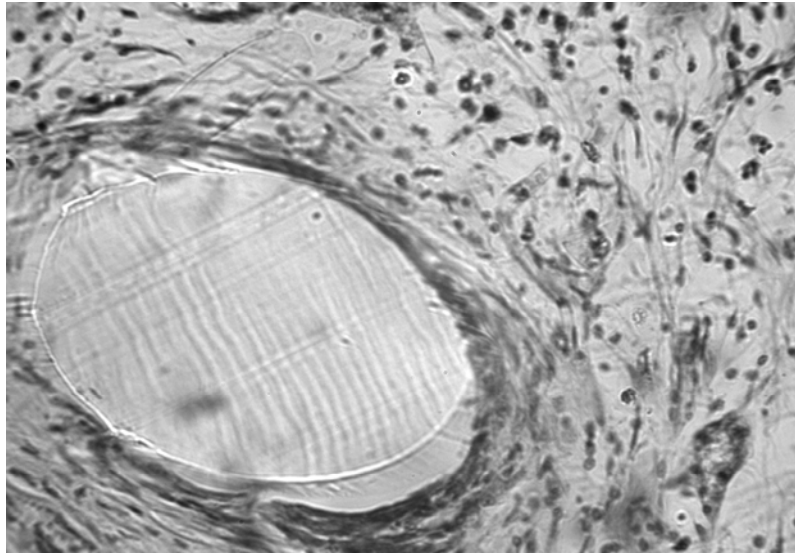
Важливою обставиною, що визначає морфофункціональні перебудови рубцевої тканини, є гемодинамічні умови, які оцінювалися у нашому дослідженні за динамікою змін відносного об'єму гемокапілярів, поверхневої та чисельної щільності мікросудин гемомікроциркуляторного русла. Динаміка змін відносного об'єму капілярів характеризувалася чіткою тенденцією до зростання протягом 1-го місяця експерименту, після чого наступала фаза зниження значень в обох експериментальних групах.

При вивченні тканинних зрізів на 7-у і 14-у добу в 1-й та 2-й групах тварин спостерігалися повнокровні гемокапіляри та венули, а також численні дрібноосередкові крововиливи. На 30-у добу спостереження значення відносного об'єму капілярів у рубцевій тканині становили  $0,121 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$  та  $0,159 \text{ мкм}^3/\text{мкм}^3$  для 1-ї та 2-ї груп відповідно, різниця між якими становила 31,4% ( $p < 0,05$ ). Зниження параметрів після 30-ї доби було зумовлено, вочевидь, помірною редукцією частини судин у ході реорганізації рубця.

Інтерес представляють результати аналізу процесів неоваскулогенезу в зоні формування рубця. Так, чисельна щільність гемокапілярів у 2-й експериментальній групі вже на 7-у добу після оперативного втручання становила  $7486 \text{ мм}^{-2}$  і статистично вагомо перевищувала

значення в 1-й групі (5870 мм<sup>2</sup>) на 27,5%. Подібне переважання спостерігалось також через 2 і 4 тижні спостережень. При цьому характеристики поверхневої щільності в цей період також значно розрізнялися в експериментальних групах тварин залежно від виду використову-

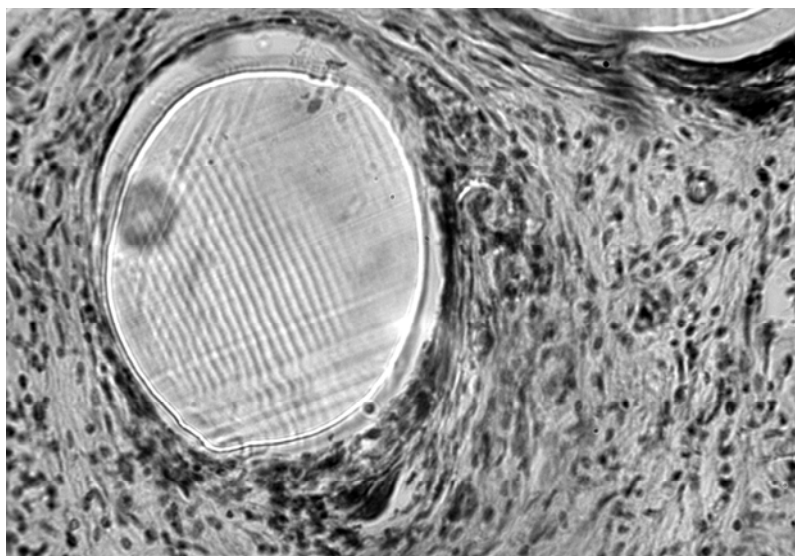
ваного матеріалу. Наприкінці 1-го місяця після проведення пластики дефекту динаміка змін відносної кількості гемокапілярів стабілізувалася і в подальшому не зазнавала будь-яких значущих коливань до кінця дослідження.



**Рис. 5.** Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 1-ї експериментальної групи через 4 тижні після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 1000$

Чітким відображенням різних темпів формування функціональної зрілості судин гемомікроциркуляторного русла, що формуються, слугували зміни значень поверхневої щільності капілярів через 4 тижні після експериментальної пластики. Порівнюючи останні зі значеннями на попередніх етапах експерименту (3, 7, 14 днів

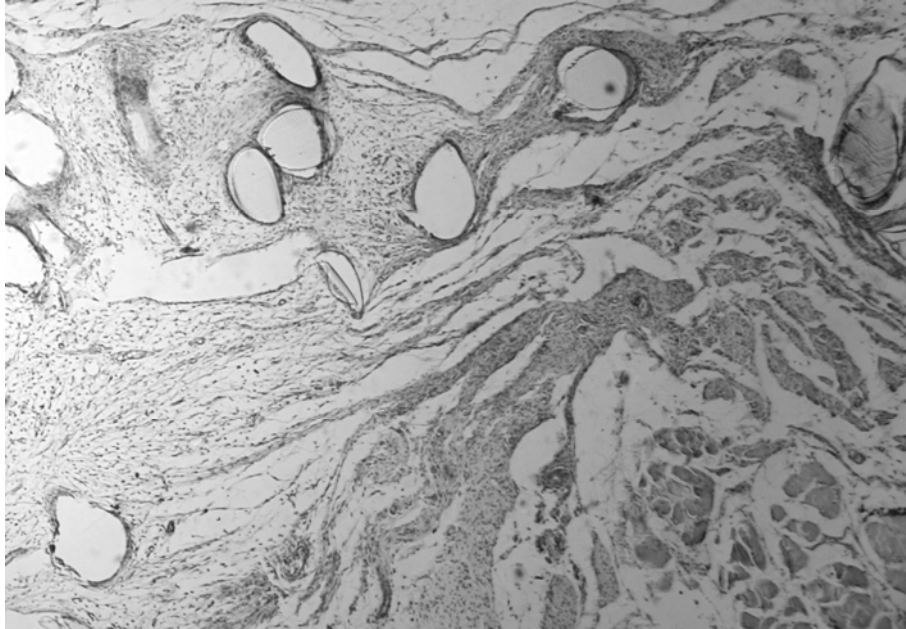
після операції), було встановлено, що в 1-й групі тварин зростання показника значно поступалося параметрам 2-ї групи. Ця обставина безперечно вказує на більш оптимальні гемодинамічні характеристики рубцевої тканини тварин після пластики з використанням поліпропіленової сітки, обробленої колагеном.



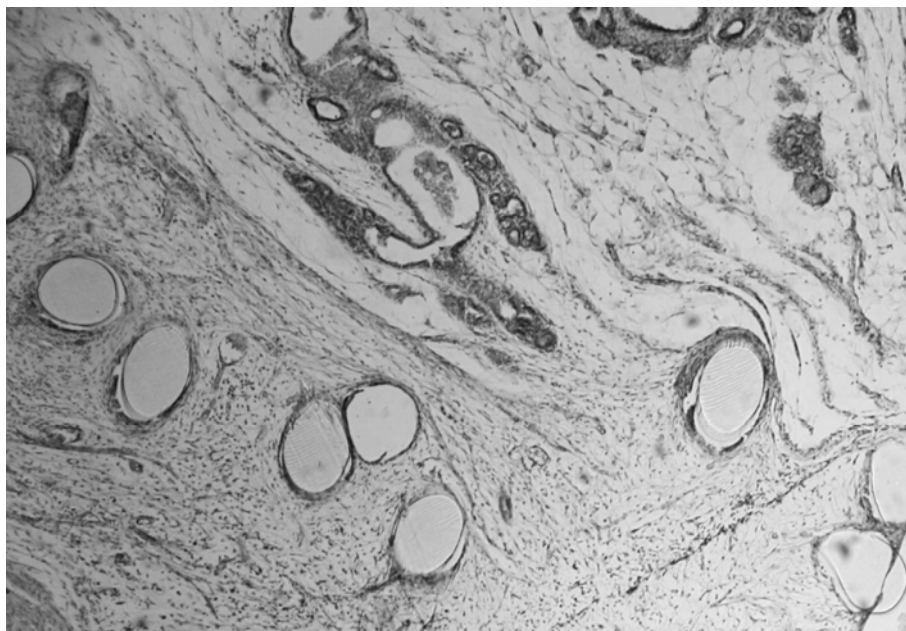
**Рис. 6.** Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 2-ї експериментальної групи через 4 тижні після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 1000$

Протягом останнього етапу загоєння (ремоделювання рубця) значення досліджуваних параметрів у цілому вирівнювалися, а їхні динаміки мали стабілізаційний характер. Судинне русло

формувало характерну архітектуру, пов'язану з орієнтацією капілярів уздовж волоконного каркаса сполучної тканини (рис. 7, 8).



**Рис. 7.** Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 1-ї експериментальної групи через 8 тижнів після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 200$



**Рис. 8.** Зона імплантації протеза в преперитонеальному просторі передньої черевної стінки щура 2-ї експериментальної групи через 8 тижнів після оперативного втручання. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільш.:  $\times 200$

## ВИСНОВКИ

1. Динаміка показників редукції запального процесу в ранньому післяопераційному періоді в зоні експериментальної імплантації поліпропіленового протеза, обробленого колагеном, на 68% ( $p < 0,05$ ) перевищує відповідні параметри при застосуванні сітки, не обробленої колагеном, що сприяло зниженню показників запальної відповіді в 2 рази.

2. Застосування синтетичних протезів, оброблених колагеном, сприяє реорганізації компонентів сполучної тканини, значній активізації біосинтетичних процесів формування волоконних структур, з тенденцією до різкого зростання величин відносного об'єму гемокапілярів

та статистично достовірним ( $p \leq 0,05$ ) збільшенням в 2,5 рази об'єму колагенового матриксу і відновленням репаративних процесів у тканинах черевної стінки.

3. Встановлені показники редукції запального процесу в тканинах черевної стінки свідчить про доцільність застосування вітчизняного поліпропіленового протеза, обробленого розчином колагену, в клінічній практиці лікування грижової хвороби, для лікування складних рецидивних пахвинних гриж, особливо у хворих похилого та старечого віку з порушеннями репаративних процесів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Г.Г. Автандилов, Н.И. Яблучанский, В.Г. Губенко. – М.: Медицина, 1981. – 192 с.

2. Паламарчук В.И. Влияние морфологической характеристики опорных структур паха на выбор способа герниопластики у пациентов пожилого и старческого возраста / В.И. Паламарчук, Н.Н. Гвоздяк, О.В. Шуляренко // Хірургія України. – 2011. – № 3 (39). – С. 94 – 96.

3. Плахотников І.О. Обгрунтування ефективності без натяжних методик у лікуванні пахвинних гриж у хворих похилого і старечого віку (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / І.О. Плахотников. – Донецьк, 2008. – 21 с.

4. Современные подходы к выбору открытого метода пластики по поводу рецидивной паховой гры-

жи / Л.С. Белянский, И.М. Тодуров, А.А. Пустовит, В.В. Кучерук // Клініч. хірургія. – 2010. – № 3. – С.21 – 23.

5. Фелештинський Я.П. Патогенез, хірургічне лікування і профілактика рецидивів гриж черевної стінки у пацієнтів похилого і старечого віку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / Я.П. Фелештинський. – К., 2000. – 40 с.

6. Філіп М.С. Особливості хірургічного лікування складних пахвинних гриж та профілактика післяопераційних ускладнень: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / М.С. Філіп. – К., 2010. – 16 с.

7. The preperitoneal approach and prosthetic buttress repair for recurrent hernia: the evolution of a technique / L.M. Nyhys, R. Pollack, C.T. Bombeck., P.E. Donahue // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 120. – P. 733.

## REFERENCES

1. Avtandilov GG, Yabluchanskiy NI, Gubenko VG. [System stereometry in the study of the pathological process]. Meditsina. 1981;192. Russian.

2. Palamarchuk VI, Gvozdnyak NN, Shulyarenko OV. [Influence of morphological characteristics of the support structures of the groin hernia repair method of choice in elderly patients]. Khirurgiya Ukraini. 2011;3(39):94–96. Russian.

3. Plakhotnikov IO. [Justification of efficiency without tension techniques in the treatment of inguinal hernia in elderly and senile patients (clinical and experimental research)]: avtoref. dis. kand. med. nauk: spets. 14.01.03 «Khirurgiya» – Donetsk. 2008;145. Ukrainian.

4. Belyanskiy LS, Todurov IM, Pustovit AA, Kucheruk VV. [Modern approaches to the choice of the open

method of plastic over the recurrent inguinal hernia]. Klin.khirurgiya. 2010;3:21–23. Russian.

5. Feleshtins'kiy YaP. [Pathogenesis, surgical treatment and prevention of relapse of abdominal wall hernias in old and elderly patients]: avtoref. dis. d-ra med. nauk: spets. 14.01.03 «Khirurgiya». 2000;40. Ukrainian.

6. Filip MS. [Features of surgical treatment of complicated inguinal hernia and prevention of postoperative complications]: avtoref. dis. d-ra med. nauk: spets. 14.01.03 «Khirurgiya». 2010;16. Ukrainian.

7. Nyhys LM, Pollack R, Bombeck. CT, Donahue PE. The preperitoneal approach and prosthetic buttress repair for recurrent hernia: the evolution of a technique. Ann. Surg. 2001;120:733.

Стаття надійшла до редакції  
14.04.2014

618.131/.138-007.43/.44-036.87-092-07-089-036.83

**Р.М. Банахевич,  
К.Б. Акімова,  
П.О. Гриценко,  
Є.Ю. Рожньов**

## **АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОПТАТІВ СЛИЗОВОЇ ПІХВИ У ЖІНОК З РЕЦИДИВОМ ГЕНІТАЛЬНОГО ПРОЛАПСУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра акушерства та гінекології  
(зав. – д.мед.н., проф. В.О. Потапов)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of obstetrics and gynecology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: banahevich@yandex.ru

**Ключові слова:** генітальний пролапс, рецидив, імуногістохімія, слизова піхви  
**Key words:** genital prolapse, relapse, immunohistochemistry, vaginal mucosa

**Реферат.** Аналіз результатів дослідження біоптатів слизової влагалища у жінок з рецидивом генітального пролапсу. Банахевич Р.М., Акімова К.Б., Гриценко П.А., Рожнев Є.Ю. Проведено дослідження 53 жінок з рецидивом генітального пролапсу. Середній вік досліджуваних жінок 62,8±9,8 роки, вік жінок групи контролю 57,2±6,3 роки ( $p>0,05$ ). Оцінені особливості рівнів експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів, маркерів проліферації і колагена в біоптатах слизової влагалища. В слизовій влагалища пацієнтів з рецидивом дослідження експресії маркерів Ki-67 не виявили активності проліферації. Рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів в епітелії був нижче, ніж у пацієнок без ознак генітального пролапсу. По результатах дослідження встановлено загальне зниження рівня естрогенових рецепторів на 76,2% у пацієнок з рецидивом генітального пролапсу, в той час як у пацієнок групи контролю експресія естрогенових рецепторів в незмінній епітелії і стромі була позитивною в 100% випадків. У пацієнок з рецидивом генітального пролапсу встановлено зниження експресії прогестеронових рецепторів на 83,4%.

**Abstract.** Analysis of study results of biopsies of the vagina mucous membrane in women with recurrent genital prolapse. Banakhevich R.M., Akimova K.B., Gritsenko P.O., Roghnev E.Yu. The study involved 53 women with recurrent genital prolapse. The average age of the women studied was 62,8±9,8 years, age of women of the control group was 57,2±6,3 years ( $p>0,05$ ). Features of expression of estrogen and progesterone receptors levels, markers of cell proliferation and collagen in the biopsy of the vagina mucous membrane were estimated. In the vaginal mucosa of patients with recurrent prolapse expression of Ki-67 markers of proliferative activity was not established. According to the study general lowering of estrogen receptors by 76,2% in patients with recurrent genital prolapse was established, whereas in patients of the control group level of estrogen receptors in the unchanged epithelium and stroma was positive in 100% of cases. In patients with recurrent genital prolapse the decrease of expression of progesterone receptors by 83,4% was identified.

Генітальний пролапс (ГП) – особливий вид грижі з ознаками втрати нормальної анатомії м'язів і фасціально-лігаментарного апарату статевих органів (ФЛАСО) та ознаками опускання органів малого тазу з можливим порушенням їх функцій. Проблема опущення і випадіння внутрішніх статевих органів, як і раніше, залишається в центрі уваги лікарів-гінекологів та лікарів суміжних спеціальностей, що зумовлено не тільки тенденцією до збільшення частоти і тяжкості цієї патології, але й стабільно великим числом рецидивів після практично всіх видів хірургічного лікування. Існує багато теорій розвитку ГП, але жодна з них не змогла повністю пояснити його патогенез та патогенез рецидиву генітального пролапсу (РГП) [16, 18]. За даними

різних авторів, ця патологія спостерігається у 15-30% жінок, а у віці старше 50 років цей показник зростає до 40% [16, 18, 20]. Приблизно одну з 9 жінок оперують з приводу ГП, причому в 30% випадків потрібні повторні втручання [11, 14, 17, 19]. За даними ряду авторів, частота рецидивів пролапсу геніталій становить від 33,4 до 61,3% [5, 8, 9, 10]. За статистикою, після передньої кольпорафії число випадків рецидивів досягає 24-31%, після задньої – 25-35% [7, 15, 23]. Таким чином, у цей час одним з основних напрямків наукових пошуків щодо зниження захворюваності ГП є профілактика рецидивів після хірургічного лікування гінекологічної патології з втручанням в ФЛАСО. Разом з тим, ряд аспектів цієї проблеми залишається не вирішеними.



Формування патології пов'язують зі значним числом різноманітних макрофакторів [6]. З іншого боку, існує велика кількість пацієнок, які мають кілька факторів і ознаки РГП у них відсутні [11, 14, 17, 19]. Роль кожного з них чи їх комбінацій у формуванні РГП не уточнена. Місце введення естрогенів також не приводить до відновлення стану ФЛАСО [6, 12]. На сьогодні не існує єдиної думки щодо патогенетичного лікування РГП, ефективних методів підготовки таких хворих до оперативного втручання та особливостей післяопераційного ведення, термінів проведення реабілітаційних заходів, оцінки ефективності та можливих наслідків.

Дослідження структури зв'язок та апоневрозу у хворих з легким ступенем дисплазії сполучної тканини (ДСТ) показали, що вона збережена за рахунок помірного зниження експресії колагену I типу та заміщення колагену III типу колагеном IV типу, при цьому клінічно спостерігаються ознаки підвищеної здатності до розтягнення зв'язкового апарату [2, 3, 13]. При ДСТ середнього і особливо тяжкого ступеня спостерігається дезорганізація структури зв'язок і апоневрозу за рахунок значного зниження вмісту колагену I–III типів і тільки часткового заміщення їх колагеном IV типу [2]. Дезорганізація сполучнотканинних структур більшою мірою може спостерігатися у зв'язковому апараті матки, що зумовлює високий ступінь ризику формування РГП після гістеректомії або РГП після пластичної операції [3, 7]. Ці результати вимагають уточнення із визначенням взаємозв'язку рівня дезорганізації сполучнотканинних структур зі змінами в слизовій піхві. У доступних наукових джерелах часто приводять статистику РГП без детального аналізу їх розвитку та ролі ДСТ у патогенезі захворювання. Визначення факторів ризику і створення прогностичної моделі формування РГП, ще до виконання оперативного втручання, є актуальним і забезпечить індивідуальність підходу у виборі способу виконання цієї операції [11, 21]. У літературі недостатньо висвітленими є питання етіології та патогенезу РГП, факторів ризику його розвитку. Вимагає уточнення роль гіпоестрогенних станів у формуванні РГП. Недостатня ефективність хірургічного лікування РГП у більшості випадків, можливо, зумовлена морфофункціональною неспроможністю структур, які використовуються для реконструкції тазових органів і відповідальних за їх континенцію. Вирішення питання причин розвитку РГП та удосконалення системи діагностики буде сприяти вирішенню проблеми епі-

деміології РГП, ефективному лікуванню жінок різних вікових та соціальних груп.

Викладені вище факти підтверджують актуальність проведення досліджень, спрямованих на визначення ролі факторів та їх комбінацій, що призводять до розвитку захворювання та рецидивів після його хірургічного лікування, розробку критеріїв формування груп ризику та шляхів зниження захворюваності.

Мета роботи - визначити рівні експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, маркерів проліферації та колагену в біоптатах слизової піхви жінок з рецидивом генітального пролапсу.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Робота виконувалася з 2005 по 2013 р. на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології (зав. - д.мед.н., проф. В.О. Потапов) ДЗ «ДМА МОЗ України». Гістологічні та імуногістохімічні (ІГХ) дослідження виконувалися на базі кафедри патологічної анатомії та судової медицини (зав. - д.мед.н., проф. І.С. Шпонька) ДЗ «ДМА МОЗ України».

У ході операції у 53 пацієнок з РГП (група Р) стадії II – III за класифікацією POP-Q та у 30 пацієнок без ознак пролапсу (група К) брали ділянку (фрагмент) тканин слизової піхви для морфологічного та ІГХ дослідження. Забір анатомічного матеріалу – частин слизової піхви та зв'язок - проводився в межах зони втручання в гінекологічному відділенні під час оперативних втручань з видаленням матки з піхвою. Для аналізу мікроструктури слизової піхви використовували стандартну методику для проведення гістологічних досліджень. Фіксація препаратів проводилася в 10% нейтральному формаліні, після чого заливали парафіном за загальноприйнятим методом. Для отримання зрізів використовували мікротом зі станцією прийому зрізів (Microm HM-340).

ІГХ дослідження проводили після попереднього гістологічного дослідження зразків тканин. Необхідним етапом ІГХ дослідження було проведення теплової індукції епітопного (антигенного) звороту (HIER - heat induction of epitope retrieval), у результаті якого відновлювались антигенні властивості тканини. Крім того, витримувались параметри експозиції та температури демаскування, порушення яких може призвести до неповного відтворення антигенів або, навпаки, неспецифічного зв'язування антитіл, а також зморщування та відпадання зрізів [4].

У нашому дослідженні для оцінки стану ФЛАСО та слизової піхви при РГП в якості

первинних антитіл ми використовували спектр антитіл, який включав маркери рецепторів стероїдних гормонів: естрогенові рецептори (ER) (клон 1D5 (DAKO), клон SP1 (LabVision)) та прогестеронові рецептори (PgR) (клон PgR 636 (DAKO), клон SP2 (LabVision)), VEGF – фактор росту ендотелію судин (клон VG1 (DAKO)). З метою аналізу вмісту ІГХ маркерів у сполучній тканині ми включили в панель маркери колагену IV типу (клон CV-22), СЕА (клон COL-1) та маркер проліферації Ki-67 фірми LabVision. Для кожного маркера виконувалися контрольні дослідження для виключення помилково позитивних або помилково негативних результатів [22].

Наступний етап ІГХ дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (Lab Vision). Вторинні антитіла, які містили велику кількість молекул пероксидази хрому, наносили на зрізи та інкубували у вологих камерах 30 хвилин з промиванням у ТРИС-буферному розчині між кожним етапом - 10 хв. Ідентифікація реакції проводилась завдяки нанесенню хромогену (DAB (Lab Vision)) під контролем мікроскопа протягом від 20 секунд до 3 хвилин, з проявом у вигляді темно-коричневого забарвлення специфічних структур залежно від маркеру (ядерна, цитоплазматична, мембрана реакція).

Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Маєра протягом 1-3 хвилин. Наступна дегідратація і включення у бальзам здійснювалися згідно з розповсюдженими методиками.

Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням пакета програм STATISTICA ® for Windows, Release 8.0 компанії StatSoft ® Inc., США (2010). Для математичної обробки отриманих даних використовували методи описової статистики, кореляційний аналіз [1].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для уточнення ланок патогенезу РГП та розробки ефективних методів лікування пацієнок з РГП необхідно було провести ряд лабораторних та інструментальних методів дослідження. У зв'язку з цим для удосконалення програми комплексної хірургічної реабілітації пацієнок з РГП, яка спрямована на ліквідацію дефектів піхвової анатомії, усунення функціональних порушень суміжних тазових органів, попередження порушень функції суміжних органів та зменшення відсотка інтраопераційних та післяопераційних ускладнень, які можуть бути зумовлені самим хірургічним втручанням, було проведено проспективне дослідження. Воно

складалося з гістологічного та ІГХ дослідження біоптатів слизової піхви. Необхідно відзначити той факт, що в сучасній літературі відсутні однозначні висновки щодо доцільності проведення таких досліджень у повсякденній практиці лікаря та роль кожного з них у профілактиці РГП, збільшенні інформативності діагностичних заходів та ефективності лікування жінок з РГП.

Середній вік обстежених жінок групи Р становив  $62,8 \pm 9,8$  року, групи К –  $57,2 \pm 6,3$  року ( $p > 0,05$ ). Серед них пацієнок репродуктивного віку не було. Тривалість захворювання в групі Р становила від 1 до 5 років. У результаті проведеного дослідження з індикацією ER та PgR у стінці слизової піхви ми встановили, що у жінок групи К реакція до ER як у незмінному епітелії, так і стромі (при критерії кількості специфічно забарвлених клітин більше ніж 10%) була позитивна у 100% випадків (табл. 1), що пояснюється відомим фактором естрогензалежності епітелію стінки слизової піхви. При цьому кількість клітин з інтрануклеарною ІГХ міткою в базальному шарі перевищувала число позитивно забарвлених клітин у парабазальному шарі. Реакція до PgR в стінці слизової піхви була позитивна у 100% випадків. Клітини з PgR мітками рівномірно розташовувалися у стромі та епітеліальному шарі.

У всіх випадках позитивної реакції з ER в епітелії стромальні клітини також були ER – позитивними, причому інтенсивність реакції в стромі була нижчою, ніж в епітеліальному шарі, яка свідчила про більшу естрогензалежність саме епітеліального шару. Стромальні клітини були ER – позитивними в 67,3% випадків, цей показник не залежав від тривалості менопаузи, а кількість клітин стромі з позитивним забарвленням була на рівні 28-37%. Парабазальні клітини демонстрували незначну позитивну реакцію з ER. Проте у більшості випадків реакція з ER та PgR була негативна.

У пацієнок групи Р встановлено певні особливості, які були залежними від діагностики ознак запального процесу в стромі та епітелії слизової піхви. Запальний процес у слизовій піхви суттєво знижував рівень експресії ER в епітелії та стромі. Низький рівень експресії ER (менше ніж 10%) встановлено у 20,8% і 32,1% жінок цієї групи відповідно в епітелії і стромі. Рівень експресії ER при РГП був нижчим, ніж у нормальному епітелії. За результатами дослідження встановлено загальне зниження рівня ER на 76,2% у пацієнок групи Р. Привертає до себе увагу той факт, що редукція числа клітин з інтрануклеарним забарвленням була особливо

помітною при порівнянні рівня експресії ER в групі К, і в жінок з РГП після гістеректомії, у яких спостерігався максимально низький рівень позитивно забарвлених клітин. У групі Р в апікальному сегменті рівень експресії був подібним до показників групи К, тобто кількість ER

позитивних клітин коливалася від 10% до 15%, а інтенсивність реакції була переважно помірною (табл.). Всі позитивно забарвлені клітини розташовувалися у базальному та парабазальному шарі.

### Експресія ER в слизовій піхві у жінок з рецидивом генітального пролапсу, n (%)

Група	Експресія ER в епітелії слизової піхви		Експресія ER у стромі слизової піхви	
	<10%	>10%	<10%	>10%
РГП передній сегмент, n=10	2 (20,0)	8 (80,0)	4 (40,0)	6 (60,0)
РГП задній сегмент, n=10	2 (20,0)	8 (80,0)	3 (30,0)	7 (70,0)
Постгістеректомічний пролапс, n=10	6 (60,0)	4 (40,0)	6 (60,0)	4 (40,0)
РГП апікальний сегмент, n=23	1 (4,4)	22 (95,6)	4 (17,4)	19 (82,6)
В групі з РГП разом, n=53	11 (20,8)	42 (79,2)	17 (32,1)	36 (67,9)
Група порівняння, n=30	2 (6,7)*	28 (93,3)	5 (16,7)*	25 (83,3)*

Примітка. \* - статистично достовірна різниця між показниками групи Р і групи К (p<0,05).

Серед пацієток групи Р було 14 (26,4%) випадків з негативним статусом експресії ER, у переважній більшості спостережень встановлено реакцію в окремих клітинах з ER, інтенсивність їх була слабкою, кількість позитивних клітин не перевищувала 10%, розташовувалися вони також у базальному та парабазальному шарах слизової піхви.

Всі спостереження з позитивною реакцією в епітелії характеризувалися відповідною позитивною реакцією в стромі, причому інтенсивність реакції в підлеглих тканинах була нижчою, ніж у епітеліальному шарі, з переважно помірною інтенсивністю реакції. Кількість клітин стромі з ІГХ реакцію до ER була в межах від 10 до 30%.

Порівняно з результатами групи К у пацієток групи Р позитивна реакція з PgR була визначена у меншій кількості випадків (14,0±1,2% проти 40,2±2,9, p<0,05), забарвлення було слабкої інтенсивності, кількість позитивно забарвлених клітин коливалася від 2 до 10%. Позитивні клітини розташовувалися переважно у стромі. Стромальні клітини пацієток групи К у всіх випадках давали позитивне забарвлення, причому інтенсивність реакції та кількість PgR позитивних клітин у підлеглих тканинах була

значно вищою, ніж в епітелії, ми визначали від 10 до 20% ядер з ІГХ реакцією стоми помірної та високої інтенсивності.

У 43 випадках, які ми віднесли до негативних ІГХ, кількість клітин епітелію з ІГХ реакцією була в межах від 2 до 9%. Більша половина біоптатів були ER- негативними в епітелії, проте в стромі цих утворень зустрічалися в достатній кількості клітини зі слабкою та помірною реакцією. Характерно, що стромальні клітини решти спостережень, які віднесено до групи з негативним статусом, були позитивно забарвлені, інтенсивність реакції була слабкою та помірною, кількість клітин з реакцією коливалася від 10 до 20%. Щодо результатів ІГХ дослідження експресії PgR, то нами встановлено, що у пацієток групи Р клітини епітелію та стромі були PgR- негативними і PgR- позитивними з помірною та високою інтенсивністю ІГХ у пацієток групи К.

Дослідження експресії PgR у жінок групи Р визначило чітку закономірність, яка полягала в значній редукції рівня експресії PgR порівняно з результатами групи К. Так, встановлено, що позитивна реакція з PgR у групі Р визначається майже в 3 рази частіше, ніж у жінок з РГП в передньому сегменті піхви, та приблизно в 4

рази – ніж у жінок з РГП після гістеректомії ( $p < 0,05$ ).

Встановлено зменшення кількості клітин з позитивною ІГХ міткою PgR пацієнток групи Р, що відповідало тій закономірності, яку ми визначили для експресії ER в слизовій піхви пацієнток аналогічних груп. У всіх жінок групи К і групи Р в біоптатах слизової піхви були проведені ІГХ дослідження з використанням моноклональних антитіл маркера проліферації Ki-67, маркера ангиогенезу VEGF та маркера колагена IV типу. Експресія рецепторів маркерів проліферації Ki-67 та маркера ангиогенезу VEGF у слизовій піхви була низькою як у пацієнток групи К, так і групи Р без достовірної різниці у групах ( $p > 0,05$ ).

У (80,0%) жінок групи К в слизовій піхви спостерігалася позитивна ІГХ реакція стромального компонента до маркера колагена IV типу, але значно менш виражена, ніж у групах жінок з РГП. Негативний статус щодо експресії маркера колагена IV типу спостерігався лише у 3 (5,7%) з 53 жінок. У цьому випадку спостерігалася невелика кількість клітин з реакцією в ядрах (2%-3%). У решті жінок з РГП встановлена помірна реакція тканин з цим маркером, кількість забарвлених клітин коливалася від 1% до 10% зі слабкою та іноді помірною інтенсивністю забарвлення.

У біоптатах слизової піхви пацієнток з РГП спостерігався фокальний тип забарвлення з цитоплазматичною реакцією слабкої інтенсивності, переважно в периваскулярній ділянці. Кількість забарвлених клітин становила 35-65%. При аналізі інтенсивності ІГХ реакцій у цій групі відмічався переважно помірний їх рівень, лише в окремих випадках спостерігалися варіанти реакцій як слабкої, так і високої інтенсивності. У пацієнток з РГП після гістеректомії спостерігався фокальний тип забарвлення, кількість

позитивних клітин коливалася в діапазоні від 20% до 40%, і ці клітини розташовувалися також переважно у периваскулярній зоні. У ділянках слизової із кукси склепіння піхви відмічалася слабка реакція стромы в окремих клітинах (від 2% до 5%) зі слабкою інтенсивністю забарвлення.

За результатами дослідження експресії маркерів Ki-67 у слизовій піхви пацієнток з РГП не встановлено активності проліферації. У слизовій піхви спостерігається зменшення експресії ER на 76,2% та PgR – на 83,4% порівняно з результатами дослідження в групі К.

Аналіз результатів проведеного нами ІГХ дослідження дав можливість зробити висновок, що визначення рецепторів стероїдних гормонів, маркерів проліферації у пацієнток з РГП можливе лише для проведення наукових досліджень. Як скринінгова методика ІГХ дослідження стану слизової піхви є менш доцільною, оскільки забір матеріалу для дослідження можливий лише під час оперативного втручання. Результат ІГХ дослідження в цьому випадку не може бути використаний як критерій для вибору методу оперативного втручання та прогнозування результатів операції. Однак отримані результати дали можливість обґрунтувати призначення місцевих естрогенвмісних препаратів у період підготовки до оперативного втручання.

### ВИСНОВКИ

1. У слизовій піхви жінок з рецидивом генітального пролапсу спостерігається зменшення експресії естрогенових рецепторів на 76,2% та прогестеронових рецепторів – на 83,4%.
2. За результатами дослідження експресії маркерів Ki-67 не встановлено активності проліферації в слизовій піхви пацієнток з рецидивом генітального пролапсу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. – К.: Изд-во „Малый друк”, 2006. – 558 с.
2. Гаспарян С.А. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) как причина развития пролапса гениталий / С.А. Гаспарян, Е.П. Афанасова, Л.В. Стариченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, №5. – С. М29–М30.
3. Дисплазия соединительной ткани / под ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. – Санкт-Петербург: Элби, 2009. – 714 с.
4. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 452 с.
5. Применение малоинвазивных технологий в лечении осложненных форм пролапса гениталий / А.А. Попов, Т.Н. Мананникова, Г.Г. Шагинян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 32–34.
6. Профилактика постгистеректомического пролапсу під час трансабдомінальної екстирпації матки – новий підхід / В.Н. Запорожан, А.А. Процепко, М.Н. Драчевская [та ін.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – №1(17). – С. 82–86.

7. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи / С.Н. Буянова [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №5 – С. 19–23.

8. Семенюк А.А. Лечение больных с уrogenитальным пролапсом и недержанием мочи / А.А. Семенюк, Н.Н. Битюков, И.В. Поспелов // Урология. – 2006. – №1. – С. 61–64.

9. Смирнов А.Б. Сравнительная оценка методов хирургической коррекции ректоцеле / А.Б. Смирнов, В.В. Хворов // Хирургия. – 2006. – № 10. – С. 22–26.

10. Современный подход к коррекции ректоцеле у гинекологических больных с пролапсом гениталий / А.А. Попов [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т.6, № 2. – С. 38–40.

11. Сухих Г.Т. Поиск этиологических факторов пролапса гениталий / Г.Т. Сухих, А.Ю. Данилов, Д.А. Боташева // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 28–32.

12. Функциональные нарушения при выраженных проявлениях пролапса гениталий / В.В. Бахаев, В.Э. Горин, В.Э. Гюнтер [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 5. – С. М17–М18.

13. De Lancey J.O. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved prevention and treatment / J.O. De Lancey // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 1488–1495.

14. Diez-Itza I. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery / I. Diez-Itza, I. Aizpitarte, A. Becerro // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2007. – Vol. 18, N 11. – P. 1317–1324.

15. Fialkow M.F. Incidence of recurrent pelvic organ prolapse 10 years following primary surgical management: a retrospective cohort study / M.F. Fialkow,

K.M. Newton, N.S. Weiss // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2008. – Vol. 19, N 11. – P. 1483–1487.

16. Incidence of pelvic floor repair after hysterectomy: A population-based cohort study / R.E. Blandon, A.E. Bharucha, L.J. Melton [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, N 6. – P. 664.

17. Jeon M.J. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse / M.J. Jeon, S.M. Chung, H.J. Jung // Gynecol. Obstet. Invest. – 2008. – Vol. 6, N 66 (4). – P. 268–273.

18. Long-term results of the anterior Delorme's operation in the management of symptomatic rectocele / S. M. Abbas [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2005. – Vol. 48. – P 317–322.

19. Medina C.A. Wide genital hiatus is a risk factor for recurrence following anterior vaginal repair / C.A. Medina, K. Candiotti, P. Takacs // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2008. – Vol. 101, N2. – P. 184–187.

20. Primary surgery of genital prolapse: a shift in treatment tradition / K. Crafoord, A. Sydsjo, K. Nilsson, P. Kjolhede // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2006. – Vol. 85, N9. – P. 1104–1108.

21. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair / J.L. Whiteside, A.M. Weber, L.A. Meyn [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 1533–1538.

22. Shan-Rong Shi. Standardization of Immunohistochemistry for Formalin-fixed, Paraffin-embedded Tissue Sections Based on the Antigen-retrieval Technique: From Experiments to Hypothesis / Shan-Rong Shi, Cheng Liu, Clive R. Taylor // J. Histochemistry Cytochemistry. – 2007. – Vol. 55, N2. – P. 105–109.

23. The relationship of vaginal prolapse severity to symptoms and quality of life /G.A. Digesu [et al.] // BJOG. – 2005. – Vol. 112. – P. 971–976.

## REFERENCES

1. Antomonov MY. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kiyv. 2006;558. Ukrainian.

2. Gasparyan SA, Afanasova EP, Starichenko LV. [Connective tissue dysplasia (CTD) as a cause of genital prolapse]. J. of obstetrics and female disease. 2009;58(5):M29–M30. Russian.

3. Kadurina TI, Gorbunova VN. [Connective tissue dysplasia]. Saint-Petersburg's: Elbi; 2009;714. Russian.

4. Petrov SV, Rayhlin NT. [Guidelines for immunohistochemical diagnosis of human tumors]. Kazan. 2004;452. Russian.

5. Popov AA, Mananikova TN, Shaginyan GG. [Application of little invasive technologies in the treatment of the complicated forms of genital prolapse]. Obst. and gyn. 2004;3:32–34. Russian.

6. Zaporozhan VN, Procepko AA, Drachevskaya MN. [Prevention of prolapse after hysterectomy during transabdominal hysterectomy - a new approach]. Reproductive health of woman. 2004;1(17): 82–86. Ukrainian.

7. Bujanova SN. [Role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of prolapse and incon-

tinence]. Russian announcer of acc.-gyn. 2005;5:19–23. Russian.

8. Semenuk AA, Bitukov NN, Pospelov IV. [Treatment of patients with urogenital prolapse and urinary incontinence]. Urology. 2006;1:61–64. Russian.

9. Smirnov AB, Khvorov VV. [Comparative estimation of methods of surgical correction of rectocele]. Surgery. 2006;10:22–26. Russian.

10. Popov AA. [The modern approach to the correction of rectocele in gynecological patients with genital prolapse]. Russian announcer of acc.-gyn. 2006;6(2):38–40. Russian.

11. Suhil GT, Danilov AY, Botasheva DA. [Search for etiological factors of genital prolapse]. Russian announcer of acc.-gyn. 2010;10(5):28–32. Russian.

12. Bachaev VV, Gorin VE, Gunter VE. [Functional violations in expressed manifestations of genital prolapse]. J. of obstetrics and female disease. 2009;58(5):M17–M18. Russian.

13. De Lancey JO. The hidden epidemic of pelvic floor dysfunction: achievable goals for improved

prevention and treatment. Am J. Obstet Gynecol. 2005;192:1488–95.

14. Diez-Itza I, Aizpitarte I, Becerro A. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007;18(11):1317–24.

15. Fialkow MF, Newton KM, Weiss NS. Incidence of recurrent pelvic organ prolapse 10 years following primary surgical management: a retrospective cohort study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008;19(11):1483–87.

16. Blandon RE, Bharucha AE, Melton LJ. Incidence of pelvic floor repair after hysterectomy: A population-based cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(6):664.

17. Jeon MJ, Chung SM, Jung HJ. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse. Gynecol Obstet Invest. 2008;6(4):268–73.

18. Abbas SM. Long-term results of the anterior Delorme's operation in the management of symptomatic rectocele. Dis Colon Rectum. 2005;48:317–22.

19. Medina CA, Candiotti K, Takacs P. Wide genital hiatus is a risk factor for recurrence following anterior vaginal repair. Int J Gynaecol Obstet. 2008;101(2):184–187.

20. Crafoord K, Sydsjo A, Nilsson K, Kjolhede P. Primary surgery of genital prolapse: a shift in treatment tradition. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(9):1104–08.

21. Whiteside JL, Weber AM, Meyn LA. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair. Am J Obstet Gynecol. 2004;191:1533–38.

22. Shan-Rong Shi, Cheng Liu, Clive R. Taylor Standardization of Immunohistochemistry for Formalin-fixed, Paraffin-embedded Tissue Sections Based on the Antigen-retrieval Technique: From Experiments to Hypothesis. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2007;55(2):105–9.

23. Digesu GA. The relationship of vaginal prolapse severity to symptoms and quality of life. BJOG. 2005;112:971–76.

Стаття надійшла до редакції  
07.04.2014



УДК 616-089.881.61:612.887:616.89-008.45/48

**А.О. Волков**

### **ВЛИЯНИЕ МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ НА ПАМЯТЬ, ВОСПРИЯТИЕ И РЕЧЬ**

*КУ «Днепродзержинская городская больница № 9» ДООС  
пр. Аношкина, 72, Днепродзержинск, Днепропетровская обл., 51900, Украина  
Municipal Institution "Dniprodzerzhynsk City Hospital № 9"  
of Dnipropetrovsk Regional Council  
Anoshkina av., 72, Dniprodzerzhynsk, Dnipropetrovsk region, 51900, Ukraine  
e-mail: aleksei2009@i.ua*

**Ключевые слова:** кесарево сечение, когнитивные функции, анестезия  
**Key words:** caesarian section, cognitive functions, anesthesia

**Реферат.** Вплив методу анестезії при операції кесарів розтин на пам'ять, сприйняття та мовлення. Волков О.О. В акушерстві післяопераційна когнітивна дисфункція може мати місце після кесарева розтину і вагінальних пологів, призводячи до сумних наслідків для матері та дитини. Метою дослідження було вивчити вплив методу анестезії при операції кесарів розтин на пам'ять, сприйняття й мовлення в післяопераційному періоді. Залежно від методу анестезії жінки були розподілені на 2 групи: 1 група (n=31) – спинномозкова анестезія, 2 група (n=34) – тотальна внутрішньовенна анестезія. Спінальна анестезія 1,8-2,2 мл гіпербаричного 0,5% бупівакаїну. При ТВА з ИВЛ тіопентал натрію (4 мг/кг), сукцинілхолін (1-1,5 мг/кг). Після витягання плоду фентаніл (10-5-3 мкг/кг/год.) і діазепам (10 мг). Для оцінки пам'яті використаний тест Лурія, гнозис оцінювали за допомогою тесту упізнавання часу. Мову оцінювали за допомогою тесту "називання пальців". Точки контролю: 1 - до операції, 2 - через 1 добу після операції кесарів розтин, 3 - на 3 добу після операції кесарів розтин, 4 - при виписці (5-7 доба після операції). Встановлено, що після оперативного розродження спочатку знижений рівень пам'яті у вагітної жінки регресує з часом збільшення терміну післяопераційного періоду. Пам'ять відновлюється до 3 доби післяопераційного періоду незалежно від методу анестезії. При спінальній анестезії на 5-7 добу післяопераційного періоду показники пам'яті перевищують такі при тотальній внутрішньовенній анестезії. Рівень сприйняття та мовлення у породіль достовірно не залежить від терміну післяопераційного періоду. Метод анестезії не впливає на відновлення сприйняття та мовлення після розродження шляхом кесарева розтину.

**Abstract. Influence of anesthesia techniques of caesarean section on memory, perception and speech. Volkov O.O.** *In obstetrics postoperative cognitive dysfunctions may take place after caesarean section and vaginal delivery with poor results both for mother and child. The goal was to study influence of anesthesia techniques following caesarian section on memory, perception and speech. Having agreed with local ethics committee and obtained informed consent depending on anesthesia method, pregnant women were divided into 2 groups: 1st group (n=31) had spinal anesthesia, 2nd group (n=34) – total intravenous anesthesia. Spinal anesthesia: 1.8-2.2 mLs of hyperbaric 0.5% bupivacaine. TIVA: Thiopental sodium (4 mgs kg<sup>-1</sup>), succinylcholine (1-1.5 mgs kg<sup>-1</sup>). Phentanyl (10-5-3 µgs kg<sup>-1</sup> hour) and Diazepam (10 mgs) were used after newborn extraction. We used Luria's test for memory assessment, perception was studied by test "recognition of time". Speech was studied by test "name of fingers". Control points: 1 - before the surgery, 2 - in 24h after the caesarian section, 3 - on day 3 after surgery, 4 - at discharge from hospital (5-7th day). The study showed that initially decreased memory level in expectant mothers regressed along with the time after caesarean section. Memory is restored in 3 days after surgery regardless of anesthesia techniques. In spinal anesthesia on 5-7th postoperative day memory level exceeds that of used in total intravenous anesthesia. The perception and speech do not depend on the term of postoperative period. Anesthesia technique does not influence perception and speech restoration after caesarean sections.*

В последние годы описаны нарушения механизмов деятельности головного мозга у экспериментальных животных под влиянием анестетиков. В литературе стали появляться сообщения о влиянии препаратов, используемых для проведения общей анестезии, на познавательные функции [5, 8]. В клинических условиях выявлено изменение перфузии головного мозга при использовании средств для анестезии, обуславливающих возникновение различных нарушений в высшей нервной деятельности в послеоперационном периоде, что существенно ухудшает качество жизни больных в отдаленном периоде [5, 6]. Это обусловило интерес ученых многих стран мира к проблеме послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД).

К когнитивным функциям относят: память, праксис, гнозис, речь и управляющие функции [2]. Нарушение памяти после наркоза является не столь редким осложнением. Большинство исследований, касающихся посленаркозных когнитивных нарушений, были посвящены операциям на сердце. Было показано, что в течение первой недели после проведенной анестезии нарушения памяти встречаются у 30-80% кардиохирургических пациентов. Пациенты, которым выполнялись не кардиохирургические операции, подвержены несколько меньшему риску развития нарушений памяти после анестезии. Так, в первую неделю после наркоза снижение памяти и внимания отмечается у 25% пациентов, а через 3 месяца – у 10% пациентов. Существуют работы, которые показывают, что после перенесенного наркоза когнитивные расстройства могут сохраняться на протяжении года и более [8, 12].

Изучаются нарушения тонких механизмов деятельности мозга у экспериментальных животных под влиянием анестетиков. В клинических исследованиях выделены причины, обуславливающие возникновение расстройств высшей нервной деятельности в послеоперационном

периоде. Это – изменение перфузии мозга и внутричерепного давления, гипокапния, остаточное действие компонентов общей анестезии и продуктов их биодеградации, нарушение реологических свойств крови и др. Среди факторов риска развития нарушений высших психических функций – возраст больных, вид и продолжительность анестезии [5, 8, 9]. Отмечены ухудшение памяти и внимания, снижение качества трудовой практики и способности к обучению, развитие и усиление депрессии. Показано, что эти проявления могут сохраняться в течение 10–90 дней после перенесенной общей анестезии [5].

По данным некоторых публикаций, развитие ПОКД ассоциируется с увеличением продолжительности госпитализации, ухудшением качества жизни и удовлетворенности пациентов, а также с повышением летальности у людей пожилого возраста. Тем не менее, большое значение имеет риск возникновения ПОКД у людей среднего возраста после проведения плановых оперативных вмешательств, что значительно влияет на их трудоспособность и качество жизни в целом [3].

Наиболее уязвимыми к действию общих анестетиков являются функция внимания, краткосрочная память, скорость психомоторных и когнитивных реакций [6].

Вместе с тем, исследователями ведется активный поиск по применению нейропротективных препаратов для профилактики и лечения когнитивных расстройств в послеоперационном периоде [4, 7]. Упреждающая нейропротективная терапия, наряду с выбором адекватного варианта анестезии, своевременной коррекцией нарушений гемодинамики, газообмена и гомеостаза, приобретает важнейшее значение для предотвращения повреждений нейронов или устранения уже возникшей когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде, когда эти изменения еще потенциально обратимы [6].

Papaioannou A. et al., 2005 отмечают, что пожилые пациенты более часто имели когнитивные нарушения после общей анестезии, чем те, которые перенесли регионарную анестезию [15].

Вопросы ПОКД также актуальны и в акушерстве. В акушерстве ПОКД может иметь место после кесарева сечения и вагинальных родов, приводя к печальным последствиям для матери и ребенка (Grosh S., 2012) [11]. Беременность, роды и рождение ребенка – самые важные события в жизни каждой женщины. Технологическое ассистирование в репродуктивной сфере меняет взгляд на традиционные методы и их концепции [13].

Важно знать предоперационный когнитивный статус, чтобы связать развитие когнитивных нарушений с кесаревым сечением [10]. Radavapovic D. et al., 2011 сообщают о необходимости мониторинга глубины анестезии во избежание интраоперационного просыпания, поскольку это в 33-56% случаев ведет к посттравматическим стрессовым нарушениям, в т.ч. когнитивным дисфункциям. В акушерстве это связывают с поверхностной анестезией до извлечения плода [14].

Цель исследования – изучить влияние метода анестезии при операции кесарево сечение на память, восприятие и речь в послеоперационном периоде.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В КУ «Днепродзержинская ГБ №9» ДОС» обследовано 65 женщин в сроке беременности 37-42 недель. Критерии включения в исследование: возраст 18-45 лет, беременность в сроке 37-42 недели, операция кесарево сечение (плановое или ургентное), компенсированная экстрагенитальная патология, информированное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст до 18 и более 45 лет, срок беременности до 36 недель, преэклампсия тяжелой степени или эклампсия, декомпенсированная экстрагенитальная патология, сахарный диабет, психические заболевания, отказ женщины от участия в исследовании на любом из его этапов.

В зависимости от метода анестезии женщины были разделены на 2 группы. В 1 группу (n=31) были включены женщины, у которых использовали спинномозговую анестезию. Вторую группу (n=34) составили женщины, оперированные под тотальной внутривенной анестезией (ТВА) с ИВЛ. По возрасту, уровню образования, сроку беременности, протоколу послеоперационной аналгезии группы статистически не отличались (табл.1). Распределение по группам осуществлялось методом последовательных номеров [1].

*Таблица 1*

**Характеристика женщин по возрасту и сроку беременности**

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Возраст (годы)	29,84±0,94 (23-42)	28,91±1,01 (19-42)	0,51
Срок беременности (недель)	39,53 (38-42)	39,20 (37-42)	0,56
Уровень образования:			
Высшее	10 (32,25%)	10 (29,41%)	0,16
Средне-специальное	9 (29,03%)	13 (38,2%)	
Среднее	12 (38,71%)	11 (32,35%)	
Всего	31	34	

Методика спинномозговой анестезии состояла в пункции спинномозгового канала на уровне L3-L4 иглой типа Quincke, диаметром 25G в положении лежа на левом боку. После этого вводили 1,8-2,2 мл гипербарического 0,5% бупивакаина. При ТВА с ИВЛ на вводном наркозе использовали тиопентал натрия (4 мг/кг), релаксация – сукцинилхолин (1-1,5 мг/кг). После извлечения плода вводили фентанил (по схеме

10-5-3 мкг/кг/час) и диазепам (10 мг). Глубина анестезии контролировалась с помощью BIS-индекса (монитор BISX Module, BIS™ Covidient, США). Длительность операции кесарево сечение в 1 группе составляла 26,2±3,5 мин., во 2 – 27,1±2,3 мин. Осложнений операции и анестезии не было.

В послеоперационном периоде женщины обеих групп получали НПВС (кеторолак – 30 мг



дважды в сутки внутримышечно). По нумерической шкале боли у всех пациенток послеоперационная боль не превышала 30-40 мм в первые сутки послеоперационного периода, поэтому опиаты не назначались.

Для оценки памяти использован тест Лурия, который оценивает состояние памяти, утомляемости, активности, внимания. Пациентке 6 раз подряд произносят 10 слов, после каждого прочтения она должна их повторить. Через 1 час пациентка должна воспроизвести эти слова без подсказок в любой последовательности. Норма 8 и более слов.

Гнозис (восприятие) оценивали с помощью теста узнавания времени. Задачей испытуемого является определить, какое время изображено на круглых механических часах со стрелками, без цифр и каких-либо других маркеров. Оценка 1 балл – правильно, 0 баллов – неправильно.

Речь оценивали с помощью теста «называния пальцев». Испытуемый должен назвать пальцы на доминантной руке. Счет ведется по коли-

честву правильно названных пальцев. Норма – 5 баллов.

Точки контроля: 1 – до операции, 2 – через 1 сутки после операции кесарево сечение, 3 – на 3 сутки после операции кесарево сечение, 4 – при выписке (5-7 сутки послеоперационного периода).

Статистический анализ проводили, используя методы параметрической и непараметрической статистики, пакет статистических функций Excel'2010, статистическую программу Statistica 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показал (табл. 2), что в обеих группах беременных к моменту родоразрешения баллы в тесте Лурия были достоверно ниже нормы без статистического различия между группами ( $p=0,84$ ). Так, в 1 группе уровень его достигал  $7,00 \pm 0,27$  балла (диапазон от 6 до 8 баллов), что было ниже нормы на 12,5 % ( $p=0,006$ ). Во 2 группе –  $7,07 \pm 0,21$  балла (диапазон от 6 до 8 баллов), что было ниже нормы на 11,63% ( $p=0,023$ ).

Таблица 2

Тесты памяти, гнозиса и речи перед родоразрешением

Тест	Группа 1	Группа 2	p
Тест Лурия	$7,00 \pm 0,27$	$7,07 \pm 0,21$	0,84
тест узнавания времени	$0,83 \pm 0,11$	$0,87 \pm 0,09$	0,82
теста «называния пальцев»	$4,67 \pm 0,12$	$4,60 \pm 0,16$	0,75

При этом, тест узнавания времени к моменту родоразрешения был ниже нормы без межгруппового статистического различия ( $p=0,82$ ). В 1 группе уровень его составлял  $0,83 \pm 0,11$  бала, что было на 17% ниже нормы. Во 2 группе значения теста узнавания времени достигали  $0,87 \pm 0,09$  балла, что было ниже нормы на 13%. Анализ выявил некоторое снижение баллов в тесте «называния пальцев» без межгрупповой разницы ( $p=0,75$ ). У беременных 1 группы его значение достигало  $4,67 \pm 0,12$  балла (диапазон от 3 до 5 баллов) и это было достоверно ( $p=0,019$ ) ниже нормы на 6,6%. У беременных 2 группы уровень теста «называния пальцев» достигал  $4,60 \pm 0,16$  балла (диапазон от 3 до 5 баллов), что было достоверно ( $p=0,028$ ) ниже нормы на 8%. Таким образом, к моменту родоразрешения или к 37-42 неделе беременности функции памяти, воспри-

ятия и речи снижаются, что обусловлено влиянием на них самой беременности.

Сравнительный анализ тестов Лурия, узнавания времени и называния пальцев в 1 сутки после операции кесарева сечения не выявил зависимости их значений от метода обезболивания. Так, у женщин 1 группы (спинномозговая анестезия) мы отмечали недостоверное ( $p=0,47$ ) снижение исходно сниженного показателя теста Лурия до  $6,87 \pm 0,30$  балла. При этом показатели теста узнавания времени не изменялись ( $0,84 \pm 0,07$  балла;  $p=0,23$ ) и были недостоверно ниже нормы на 16%. Показатели теста «называния пальцев» имели недостоверную ( $p=0,23$ ) тенденцию к увеличению ( $4,75 \pm 0,09$  балла) и оставались достоверно ( $p=0,005$ ) ниже нормы. У больных 2 группы (ТВА с ИВЛ) в 1 сутки после операции мы также отмечали недостоверное ( $p=0,79$ ) снижение

исходно сниженного показателя теста Лурия до  $6,58 \pm 0,26$  балла. Разница по этому тесту между группами не выявлена ( $p=0,47$ ). Показатель теста узнавания времени имел недостоверную ( $p=0,52$ ) тенденцию к нормализации ( $0,93 \pm 0,05$  балла) без межгрупповых отличий ( $p=0,32$ ), а показатель теста «называния пальцев» был по-прежнему несколько ниже нормы ( $4,63 \pm 0,10$  балла), достоверно не отличаясь ( $p=0,63$ ) от исходного и от показателя 1 группы ( $p=0,41$ ). Таким образом, в 1 сутки после операции кесарева сечения анестезия, независимо от метода, достоверно не изменяет исходный дородовой профиль как функции памяти, так и функций восприятия и речи.

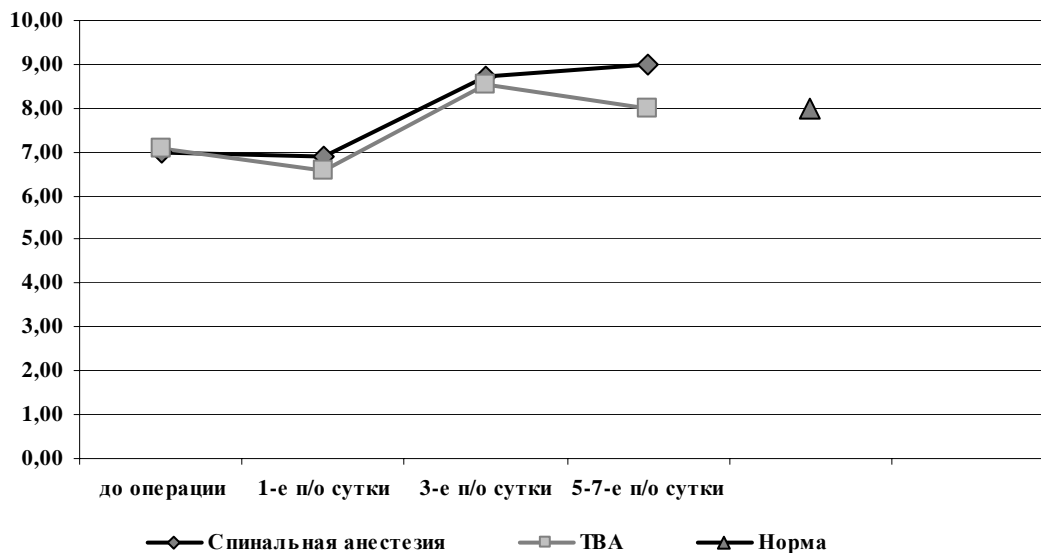
На 3 сутки после операции кесарево сечение (3 этап исследования) у больных, оперированных под спинномозговой анестезией, мы отмечали достоверную ( $p=0,035$ ) нормализацию теста Лурия, достигающего уровня в  $8,71 \pm 0,29$  балла. При этом тест узнавания времени продолжал увеличиваться до  $0,96 \pm 0,04$  балла. Тест «называния пальцев» по-прежнему был несколько ниже нормы, достоверно не отличаясь ( $p=0,77$ ) от исходного ( $4,78 \pm 0,09$  балла). У женщин 2 группы, оперированных под ТВА с ИВЛ, мы отмечали достоверную ( $p < 0,0001$ ) нормализацию теста Лурия, достигающего уровня в  $8,52 \pm 0,26$

балла. Значения теста узнавания времени недостоверно ( $p=0,29$ ) снизились до  $0,84 \pm 0,07$  балла. Тест «называния пальцев» был по-прежнему несколько ниже нормы, достоверно не отличаясь ( $p=0,85$ ) от исходного ( $4,63 \pm 0,09$  балла) и предыдущих этапов ( $p=0,98$ ). Разницы между группами ни в одном из проведенных тестов на этом этапе не было.

Сравнительный анализ памяти, восприятия и речи на 3 сутки после операции кесарева сечения не выявил зависимости их от метода обезболивания. В то же время, независимо от вида обезболивания, происходила нормализация памяти, а восприятие и речь оставались субнормальными.

На 5-7 сутки после операции кесарево сечение (4 этап исследования) у пациенток, оперированных под спинномозговой анестезией, отмечался недостоверный ( $p=0,75$ ) рост теста Лурия до  $9,00 \pm 0,31$  балла. Значение теста узнавания времени нормализовалось (1,00 балл). Тест называния пальцев продолжал недостоверно ( $p=0,19$ ) увеличиваться, однако полностью не достигал нормы ( $4,94 \pm 0,06$  балла).

У женщин 2 группы, оперированных под ТВА с ИВЛ, отмечалось снижение теста Лурия ( $8,00 \pm 0,28$  балла), значения которого были достоверно ( $p=0,026$ ) ниже показателя 1 группы (рис. 1).



**Рис.1. Динамика теста Лурия после кесарева сечения**

Тест узнавания времени достоверно ( $p=0,55$ ) не изменялся ( $0,89 \pm 0,06$  балла) к этому этапу наблюдения и не отличался от показателя 1 группы ( $p=0,17$ ) (рис. 2.).

Тест называния пальцев недостоверно ( $p=0,28$ ) увеличивался ( $4,78 \pm 0,08$  балла), не отличаясь ( $p=0,17$ ) от показателя 1 группы (рис. 3.).

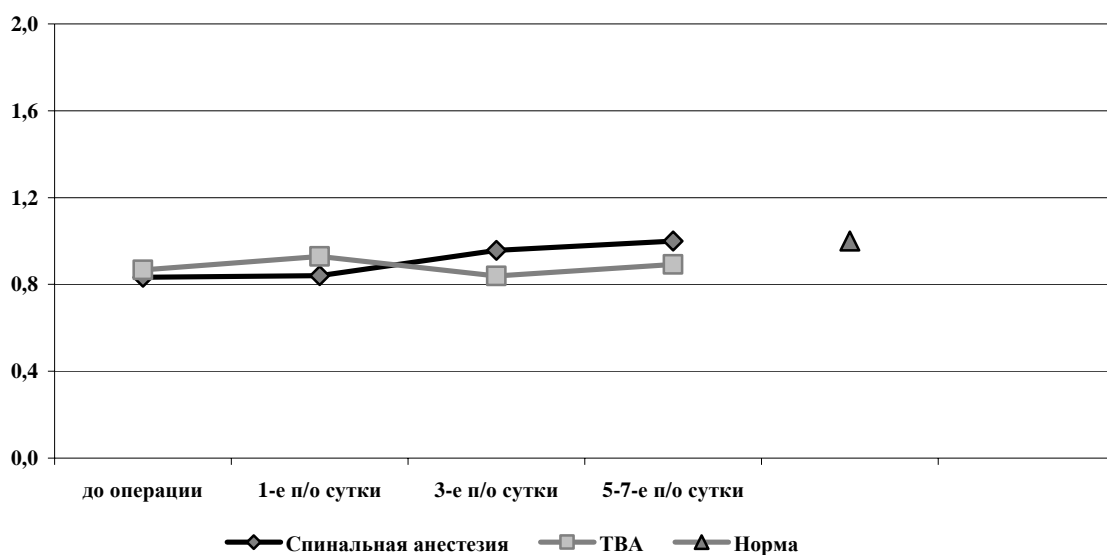


Рис. 2. Динамика теста «узнавания времени» после кесарева сечения

Таким образом, на 5-7 сутки после операции кесарева сечения показатели памяти достоверно зависят от метода проведенной анестезии. Будучи исходно сниженными к 37-42 неделе беременности, они достигают нормы к 3 суткам послеоперационного периода при обоих видах

анестезии, с достоверным ухудшением к 5-7 суткам при ТВА с ИВЛ. Показатели тестов «узнавания времени» и «называния пальцев», будучи несколько сниженными к 37-42 неделе беременности, достоверно не зависят от метода анестезии.

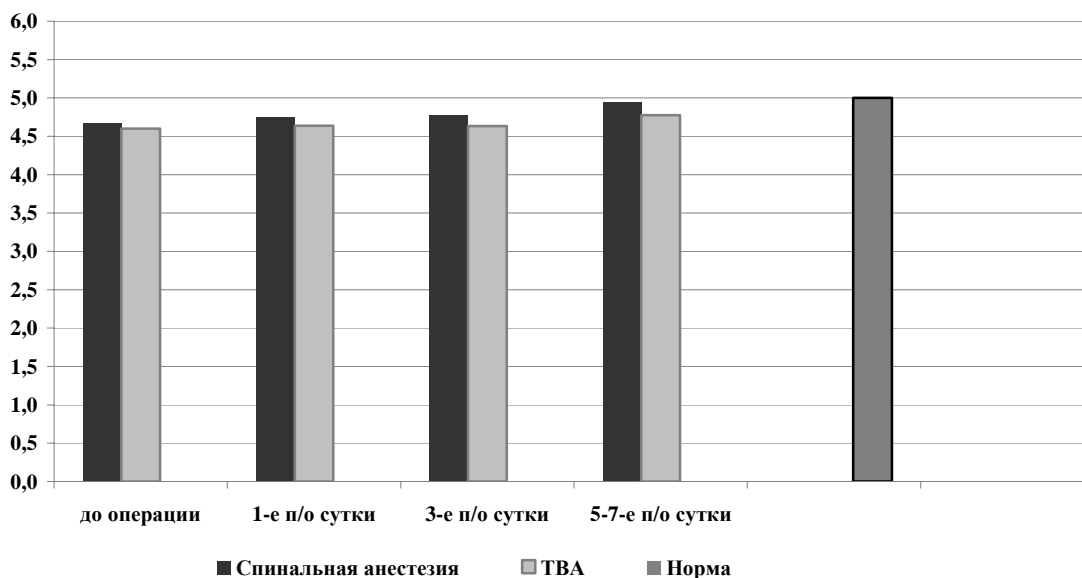


Рис. 3. Динамика теста «называния пальцев»

При анализе связи теста Лурия с методом анестезии выявлена прямая умеренная связь (коэффициент корреляции Спирмена 0,44,  $p < 0,05$ ) между тестом Лурия и сроком послеоперационного периода. Отрицательная умеренная связь между когнитивными функциями и методом анестезии выявлена только на 5-7 сутки

после кесарева сечения (коэффициент корреляции -0,36,  $p < 0,05$ ). При множественном регрессионном анализе (ANOVA) связи теста Лурия с методом анестезии и этапами исследования в послеоперационном периоде обнаружена прямая средняя связь с этапом исследования (коэффициент корреляции 0,45,  $p < 0,0001$ ).

Корреляционный анализ и множественный регрессионный анализ (ANOVA) теста «узнавания времени» показал отсутствие его связи как с методом анестезии (коэффициент корреляции -0,042,  $p > 0,05$ ), так и с этапом послеоперационного периода (коэффициент корреляции 0,078,  $p > 0,05$ ). Анализ теста «называния пальцев» не выявил его связи как с методом анестезии (коэффициент корреляции -0,12,  $p > 0,05$ ), так и с этапом послеоперационного периода (коэффициент корреляции 0,13,  $p > 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. После оперативного родоразрешения изначально сниженный уровень памяти у беременной

женщины регрессирует по мере увеличения срока послеоперационного периода.

2. Память восстанавливается к 3 суткам послеоперационного периода независимо от метода анестезии.

3. При спинальной анестезии к 5-7 суткам послеоперационного периода показатели памяти превышают таковые при тотальной внутривенной анестезии.

4. Уровень восприятия и речи у родильниц достоверно не зависит от срока послеоперационного периода.

5. Метод анестезии не влияет на восстановление восприятия и речи после родоразрешения путем кесарева сечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / Зайцев В.М., В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2003.- 432 с.

2. Захаров В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская.- М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.

3. Лесной И.И. Сравнение эффективности двух подходов к анальгезии у хирургических больных в отделении интенсивной терапии / И.И. Лесной // Укр. журнал клініч. та лаб. медицини. — 2012. — Т. 7. — С. 71-79.

4. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии / Е.Н. Клигуненко, Л.А. Дзяк, Ю.А. Площенко [и др.] // Міжнар. неврол. журнал. — 2008. — № 2. — С. 41-50.

5. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста (метод. рекомендации) / Л.В. Усенко, Шади Эйд Ризк, А.А. Криштафор [и др.]. — Днепропетровск, 2008. — 60 с.

6. Усенко Л.В. Когнитивные нарушения после общей анестезии при экстракардиальных вмешательствах и эффект раннего введения Тиоцетама в послеоперационном периоде / Л.В. Усенко, И.С. Полинчук // Междунар. неврол. журнал. — 2011. — № 6, (44). — С. 132-136.

7. Усенко Л.В. Когнитивсберегающие технологии в анестезиологии / Л.В. Усенко, И.С. Полинчук, С.В. Болтянский // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2011. — № 2 додаток. — С. 192-193.

8. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly / J. Conet, J. Raeder, L.S. Rasmussen [et al.] //

Acta Anesth. Scand. — 2003. — Vol. 47, N 10. — P. 1204-1210.

9. Does anesthesia cause postoperative cognitive disfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients / L.S. Rasmussen, T. Jonson, H.M. Kuipers [et al.] // Acta Anesth. Scand. — 2003. — Vol. 47, N 9. — P. 1188-1194.

10. Fisher J. Adverse psychological impact of operative obstetric interventions: a prospective longitudinal study / J. Fisher, J. Astbury, A. Smith // Aust N. Z. J. Psychiatry.— 1997.— Vol. 31, N 5.— P.728-38.

11. Ghosh S. The possibility of postoperative cognitive dysfunction in obstetric anaesthesia following caesarean section// Eur. J. Anaesthesiol. — 2012. — Vol. 29, N 2. — P.61–63.

12. Hopkins R.O. Long-term neurocognitive function after critical illness / R.O. Hopkins, J.C. Jackson // Chest. — 2006. — Vol. 130. — P. 869-878.

13. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? Trends in industrialized countries, 1987 to 2007 / E. Declercq, R. Young, H. Cabral, J. Ecker // Birth. — 2011. — Vol. 38, N 2. — P.99-104.

14. Radovanovic D. Awareness during general anaesthesia-implications of explicit intraoperative recall / D. Radovanovic, Z. Radovanovic // Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci. — 2011. — Vol. 15, N 9. — P. 1085-1089.

15. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients / A. Papaioannou, O. Fraidakis, D. Michaloudis [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. 2005 – Vol. 22, Issue 7. — P. 492–499.

## REFERENCES

1. Zaycev VM, Lifyandsky VG, Marinkin VI. [Applied medical statistics]. SPb.: JSC "Publishing House Foliant". 2003;432. Russian.

2. Zakharov VV, Voznesenskaya TG. [Psychological violations: diagnostic tests]. Moscow.: Medpressinform. 2013;320. Russian.

3. Lesnoy II. [Comparison of efficiency of two approaches to a analgesia in surgical patients in intensive care unit]. Ukraïns'kiy zhurnal klinichnoï ta laboratornoï meditsini. 2012;7:71-9. Russian.

4. Kligunenko EN, Dzyak LA, Ploshchenko YuA. [The neuroprotection in anesthesiology and intensive

care]. International Neurological Journal. 2008;2:41-50. Ukrainian.

5. Usenko LV, Shady Ade Rizk, Krishtafor AA, Kanjuka GS, Kushch IP. [Prevention and correction of postoperative cognitive dysfunctions in elderly patients (methodical recommendations)]. Dnepropetrovsk: DGMA, 2008;60. Russian.

6. Usenko LV, Polinchuk IS. [Cognitive violations after general anesthesia of the extracardiac interventions and effect of early introduction of Tiotsetam after surgery. International Neurological Journal. 2011;6(44):132-6. Russian.

7. Usenko LV, Polinchuk IS, Boltanskiy SV. [The technologies of cognition saving in anesthesiology]. Bil', znebol. i intensivna terapiya. 2011;2(d):192-3. Russian.

8. Conet J, Raeder J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anesth. Scand. 2003;47(10):1204-10.

9. Rasmussen LS, Jonson T, Kuipers HM. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunctions? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. Acta Anesth. Scand. 2003;47(9):P. 1188-94.

10. Fisher J, Astbury J, Smith A. Adverse psychological impact of operative obstetric interventions: a prospective longitudinal study. Aust N Z J Psychiatry. 1997;31(5):728-38.

11. Ghosh S. The possibility of postoperative cognitive dysfunction in obstetric anaesthesia following caesarean section. Eur J Anaesthesiol. 2012;29(2):61-3.

12. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. Chest. 2006;130:869-78.

13. Declercq E, Young R, Cabral H, Ecker J. Is a rising cesarean delivery rate inevitable? Trends in industrialized countries, 1987 to 2007. Birth. 2011;38(2):99-104.

14. Radovanovic D, Radovanovic Z. Awareness during general anaesthesia--implications of explicit intraoperative recall. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011;15(9):1085-9.

15. Papaioannou A, Fraidakis O, Michaloudis D, Balalis C, Askitopoulou H. The impact of the type of anaesthesia on cognitive status and delirium during the first postoperative days in elderly patients. Eur J Anaesthesiol. 2005;22(7):492-99.

Стаття надійшла до редакції  
25.03.2014



УДК 616.61-002-036.1: 616.12-008.318-053.2

*Л.І. Вакуленко*

## **ОСОБЛИВОСТІ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

*кафедра госпітальної педіатрії № 1*

*(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Кондратьєв)*

*Дніпропетровськ, 49044, Україна*

*SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"*

*hospital pediatric department N 1*

*Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

*e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

**Ключові слова:** *діти, хронічний пієлонефрит, електрокардіографія*

**Key words:** *children, chronic pyelonephritis, electrocardiography*

**Реферат.** Особенности биоэлектрической активности сердца у детей с хроническим пиелонефритом.

**Вакуленко Л.И.** Целью работы было определение особенностей биоэлектрической активности сердца у детей в зависимости от продолжительности хронического пиелонефрита и наличия сопутствующих хронических очагов инфекции. Проведен анализ результатов электрокардиографического исследования 269

детей с хроническим пиелонефритом в возрасте от 1 до 17 лет. В зависимости от давности пиелонефрита дети были разделены на 3 группы: до 3 лет, от 3 до 6 лет и более 6 лет. Нарушение реполяризации в миокарде желудочков чаще регистрировалось у детей, имевших хроническое течение пиелонефрита в сочетании с хроническими очагами инфекции в носоглотке. При длительности хронического пиелонефрита более трех лет нарушения процессов реполяризации в миокарде желудочков выявляются практически у каждого ребенка. Выявленные особенности биоэлектрической активности сердца у детей с хроническим пиелонефритом свидетельствуют о необходимости не только лечения и профилактики основного заболевания, но и проведения санации хронических очагов инфекции для предотвращения прогрессирования нарушений функционального состояния сердечно - сосудистой системы.

**Abstract. Features of bioelectrical activity of the heart in children with chronic pyelonephritis. Vakulenko L.I.**

The objective was to determine the characteristics of the bioelectrical activity of the heart in children depending on the duration of chronic pyelonephritis and concomitant chronic foci of infection. Analysis of electrocardiographic research results of 269 children with chronic pyelonephritis at the age from 1 to 17 years was done. Depending on pyelonephritis duration children were divided into 3 groups: up to 3 years, 3 to 6 years, 6 years and more. Violation of repolarization in the ventricular myocardium were detected more frequently in children with chronic pyelonephritis combined with chronic foci of infection in the nasopharynx. If the duration of chronic pyelonephritis was than three years, violations of repolarization in the ventricular myocardium were revealed almost in every child. These features of bioelectrical activity of the heart in children with chronic pyelonephritis testify to the need in treatment and prevention of the underlying disease, in the rehabilitation of chronic foci of infection to prevent progression of disorders of the functional state of cardio - vascular system.

Інфекційно-запальні захворювання сечовивідних шляхів у дітей, до яких належить і пієлонефрит (ПН), посідають домінуюче місце в структурі захворювань сечовидільної системи у дітей та спричиняють стійке зниження якості їх життя, особливо у випадках формування хронічної хвороби нирок [1, 2, 4].

Механізми хронізації ПН багато в чому залишаються нез'ясованими, але в першу чергу цьому сприяють анатомічні зміни сечової системи (врожені та набуті), стан макроорганізму, особливості збудника, адекватність терапії [2, 4]. Як один з ендогенних факторів ризику розвитку і хронізації мікробно-запального процесу в нирковій тканині розглядається наявність у дитини хронічного вогнища інфекції (тонзиліту, аденоїдиту, синуситу, отиту, карієсу) [2]. Тривало існуючі хронічні вогнища інфекції (ХВІ) не тільки є додатковим джерелом сенсibilізації та хронічної інтоксикації, але й спричиняють зниження імунного захисту організму дитини. Тобто, ХВІ з одного боку є фактором, що сприяє схильності до захворювання ПН, з іншого - посилює тяжкість перебігу і негативні наслідки змін у тубулоінтерстиціальній тканині нирок [2, 4].

Розглядаючи вплив мікробно-запального процесу в нирках на організм дитини, в першу чергу слід звертати увагу на серцево-судинну систему. Морфологічні зміни при хронічному пієлонефриті (ХрПН) призводять до каналцевих порушень, зменшення реабсорбції електролітів і води, зміни кислотно-лужного складу крові. При цьому змінюється нормальне функціонування серцево-судинної системи з розвитком порушень

збудливості і провідності міокарда. Негативний вплив на міокард посилюється, якщо дитина, що хворіє на ХрПН, має хронічні вогнища інфекції. Останні знижують адаптаційні можливості зростаючого організму, сприяють розвитку запальних і дистрофічних змін серцевого м'яза, порушують серцевий ритм [6, 9, 10, 14].

Метою роботи було визначення особливостей біоелектричної активності серця у дітей залежно від тривалості хронічного пієлонефриту та наявності супутніх хронічних вогнищ інфекції.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Проведено аналіз даних ЕКГ-дослідження 269 дітей з ХрПН віком від 1 до 17 років (56 хлопчиків та 213 дівчаток), що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні нефрології Обласної дитячої клінічної лікарні м. Дніпропетровська.

При аналізі біоелектричної активності серця за даними ЕКГ у дітей з ХрПН важливим було врахування тривалості перебігу захворювання, тому діти були розподілені на 3 групи: 1-а група – тривалість ХрПН до 3 років – 174 дитини (64,7%), 2-а – тривалість від 3 до 6 років – 36 дітей (13,4%), 3-я – тривалість ХрПН більше 6 років – 59 дітей (21,9%). Залежно від наявності ХВІ кожна групу було розподілено на дві підгрупи: тих, які мали хронічні вогнища або були без них. Контрольну групу склали 50 здорових дітей, порівняних за віком і статтю.

Реєстрація електрокардіограм (ЕКГ) проводилася за допомогою електрокардіографа ЭК12Г - 01 - «Р-Д» (НПП «Монитор», Росія) у 12 відведеннях. При обстеженні дитина перебувала в

горизонтальному положенні. Реєстрація ЕКГ проводилася після 10-15-хвилинного спокою. Аналіз електрокардіограм проводився за загальноприйнятою схемою. Аналізувалися такі показники ЕКГ: джерело ритму і його характер, частота серцевих скорочень, положення електричної осі та позиції серця, тривалість інтервалів PQ, QRS, QT і RR; зубці та інтервали в різних відведеннях: зубець P (форма, тривалість, вольтаж), комплекс QRS (форма, тривалість, вольтаж), інтервал S-T (форма, положення по відношенню до ізоелектричної лінії), зубець T (форма, вольтаж). При необхідності, за показаннями дітям проводилося добове моніторування ЕКГ за Холтером за допомогою програмно-апаратного комплексу «Кардіотехніка — 4000АТ» («Инкарт», м. Санкт-Петербург) за стандартною методикою [12].

Математичний аналіз та статистичне опрацювання цифрового матеріалу на персональному комп'ютері проводилися за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel 7.0 з використанням альтернативного, варіаційного і кореляційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалася за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$  [7].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривалість ХрПН у більшості обстежених дітей (64,7%) становила до 3 років. Пацієнти, що мали ХрПН протягом 3 – 6 років, становили 13,4%, більше 6 років – 21,9%. За статтю в усіх групах вірогідно переважали дівчатка, які склали 83,3%, 77,8% та 67,8% відповідно в 1, 2, і 3 групах ( $p < 0,05$ ). У третини дітей з ХрПН (32,3%) запальний процес у нирках поєднувався з ХВІ, причому 18,4% з них мали два джерела інфікування. Серед таких дітей 75,9% пацієнтів мали хронічний суб- і компенсований тонзиліт, 9,2% – хронічний фарингіт, 6,8% – аденоїдит, у 17,2% дітей був карієс. Співвідношення між тими, які мали супутню патологію, та без неї, в групах дітей відрізнялося: так, у 1-й групі пацієнтів (тривалість перебігу ХрПН до 3-х років) з ХВІ було 26,4%, та вірогідно більше – без них – 73,6% ( $p < 0,05$ ). У 2-й групі також переважали діти без супутньої патології (63,9%), хоча вона й зустрічалася дещо частіше, ніж у попередній групі – у 36,1% дітей. У 3-й групі ХВІ реєструвалися у найбільшій кількості дітей, майже у половини (47,5% випадків).

Серцевий ритм у переважної більшості обстежених дітей з ХрПН був синусовим (96,3%). Лише в однієї дитини відзначалася міграція джерела ритму по передсердях.

Частота серцевих скорочень (ЧСС) лише у 43,9% пацієнтів з ХрПН, незалежно від наявності ХВІ, відповідала віковим нормативам. При цьому в групі контролю нормокардія реєструвалася вірогідно частіше, у 68% дітей,  $p < 0,05$ . Привертає увагу, що більше ніж у половини хворих реєструвалися зміни серцевого ритму як у бік зменшення, так і збільшення ЧСС порівняно з віковою нормою. Майже у кожній третій дитині з ХрПН була тахікардія – в 30,1% випадків, брадикардія – дещо рідше, але без вірогідної відмінності, в 26,0% випадків,  $p > 0,1$ . У групі контролю зміни серцевого ритму у вигляді бради- та тахікардії реєструвалася майже в 2 рази рідше – у 14% та 18% дітей відповідно. Такі зміни серцевого ритму у хворих на ХрПН зумовлені сполученням дії багатьох факторів, зокрема хронічної інтоксикації, дисбалансом вегетативної регуляції, порушенням водно-сольової рівноваги.

При визначенні змін серцевого ритму виділяли легкий, помірний і значний ступені бради- та тахікардії, користуючись критеріями О.А. Мутафьяна (2003) [5]. Ступені відхилення ритму серця від норми були пропорційними: так, легка брадикардія і легка тахікардія спостерігалася у 13,4% і 13,8% пацієнтів відповідно,  $p > 0,1$ ; помірна брадикардія та помірна тахікардія – в 11,5% і 8,9% відповідно,  $p > 0,1$ ; виражена брадикардія і виражена тахікардія – в 1,1% і 7,4% відповідно,  $p > 0,1$ . Серед дітей, що мали брадиаритмію, особливу увагу привертала 6 пацієнтів, які мали хронічну ниркову недостатність І стадії (тубулярну). Оскільки ознаки вегетативної дисфункції за парасимпатикотонічним типом у пацієнтів було виключено, на нашу думку, уповільнення серцевого ритму могло бути пов'язане у них з початковими електролітними розладами. Брадиаритмія спостерігалася у таких дітей і під час проведення моніторування ЕКГ за Холтером.

Аналізуючи відмінності ЧСС в групах (табл. 1, 2) за наявності або відсутності ХВІ у дітей з ХрПН, було виявлено, що нормокардія реєструвалася у близько половини дітей у кожній групі без вірогідної відмінності (46,0% та 42,9% відповідно,  $p > 0,1$ ). Аналогічна тенденція спостерігалася і при відхиленнях серцевого ритму в бік тахікардії в групах у дітей з ХВІ та без неї (25,3% і у 32,4% відповідно,  $p > 0,1$ ) та брадикардії (28,7% і 24,7% відповідно,  $p > 0,1$ ). Вірогідної залежності зміни серцевого ритму від давності захворювання та наявності ХВІ в групах виявлено не було. Дихальну аритмію було виявлено у 24,2% дітей з ХрПН без вірогідної відмінності з контрольною групою (26%,  $p > 0,1$ ).

**Частота порушень синусового ритму у дітей з ХрПН і супутніми ХВІ залежно від тривалості хвороби**

Тривалість перебігу	Порушення синусового ритму (%) $P \pm m$						
	ступінь брадикардії			нормокардія	ступінь тахікардії		
	різка	помірна	легка		легка	помірна	виражена
До 3 років, n=46	0	19,57 $\pm 5,85^{**}$	8,70 $\pm 4,15^{**}$	43,48 $\pm 7,31^{**}$	4,35 $\pm 3,01^{**}$	15,22 $\pm 5,30^{**}$	8,70 $\pm 4,15^{**}$
3-6 років, n=13	0	15,38 $\pm 10,01$	15,38 $\pm 10,01$	46,15 $\pm 13,83^*$	7,69 $\pm 7,39^*$	7,69 $\pm 7,39^*$	7,69 $\pm 7,39^*$
Більше 6 років, n= 28	3,57 $\pm 3,51^{***}$	7,14 $\pm 4,87^{***}$	17,86 $\pm 7,24^{**}$	50 $\pm 9,45^{***}$	10,71 $\pm 5,85^{***}$	7,14 $\pm 4,87^{***}$	3,57 $\pm 3,51^{***}$
Всього n=87	1,15 $\pm 1,14^{***}$	14,94 $\pm 3,82^{***}$	12,64 $\pm 3,56^{***}$	45,98 $\pm 5,34^{***}$	6,90 $\pm 2,72^{***}$	11,49 $\pm 3,42^{***}$	6,90 $\pm 2,72^{***}$
		28,74 $\pm 4,85^*$		45,98 $\pm 5,34^*$	25,29 $\pm 4,66^{**}$		

Примітки: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Порушення ритму серця у вигляді поодиноких монотопних шлуночкових екстрасистол реєструвалося у 2,2% випадках. Екстрасистолія у таких дітей не була діагностично значущою, що

підтверджувалося при проведенні добового моніторингу ЕКГ за Холтером. У групі здорових дітей поодинокі шлуночкова екстрасистолія реєструвалась також у 2% дітей ( $p > 0,1$ ).

Таблиця 2

**Частота порушень синусового ритму у дітей з ХрПН без супутніх ХВІ залежно від тривалості хвороби**

Тривалість перебігу	Порушення синусового ритму (%) $P \pm m$						
	ступінь брадикардії			нормокардія	ступінь тахікардії		
	різка	помірна	легка		легка	помірна	виражена
До 3 років, n=128	1,56 $\pm 1,10^{***}$	10,16 $\pm 2,67^{***}$	16,41 $\pm 3,27^{***}$	35,94 $\pm 4,24^{***}$	21,88 $\pm 3,65^{**}$	6,25 $\pm 2,14^{***}$	7,81 $\pm 2,37^{***}$
3 - 6 років, n=23	-	13,04 $\pm 7,02^{***}$	4,35 $\pm 4,25^{***}$	65,22 $\pm 9,93^{***}$	4,35 $\pm 4,25^{***}$	13,04 $\pm 7,02^{***}$	0
Більше 6 років, n=31	-	6,45 $\pm 4,41^{***}$	9,68 $\pm 5,31^{***}$	54,84 $\pm 8,94^{***}$	6,45 $\pm 4,41^{***}$	9,68 $\pm 5,31^{***}$	12,90 $\pm 6,02^{***}$
Всього, n=182	1,10 $\pm 0,77$	9,89 $\pm 2,21$	13,74 $\pm 2,55$		17,03 $\pm 2,79$	7,69 $\pm 1,98$	7,69 $\pm 1,98$
	24,73 $\pm 3,20^{***}$	42,86 $\pm 3,67^{***}$	32,42 $\pm 3,47^*$		24,73 $\pm 3,20^{***}$	42,86 $\pm 3,67^{***}$	32,42 $\pm 3,47^*$

Примітки: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .



Електрична вісь серця (ЕВС) у більшості обстежених дітей з ХрПН (82,9%) не була відхиленою. Відхилення ЕВС ліворуч і праворуч у дітей з ХрПН реєструвалось рідко, у 10,4% випадків ЕВС була відхилена праворуч, а в 6,7% - ліворуч ( $p>0,1$ ).

Порушення провідності у вигляді неповної блокади правої ніжки пучка Гіса в ізольованій формі реєструвалось у 15,8% дітей з ХрПН, без достовірної відмінності з групою контролю (14,0% випадків,  $p>0,1$ ). Залежності порушення провідності від наявності ХВІ та давності ХрПН при цьому також виявлено не було.

Порушення процесів реполяризації міокарда у вигляді зазубреності комплексу QRS (синдром надшлуночкового гребінця) в двох-трьох і більше відведеннях, що є ознаками неспецифічної внутрішньошлуночкової блокади, спостерігалось в цілому у 23,8% дітей, хворих на ХрПН, без достовірної відмінності в групах.

При аналізі реполяризації для виявлення метаболічних порушень у міокарді користувались електрокардіографічними критеріями, запропонованими С.С. Остропольцем та співавт., 2009 [6].

Синдром ранньої реполяризації шлуночків, який характеризувався на ЕКГ змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу у вигляді зникнення зубця S, підйому над ізолінією сег-

мента ST, що починається з піднятої точки з'єднання на низхідному коліні зубця R у II, III, aVF та грудних відведеннях V<sub>2</sub>-V<sub>4</sub>, реєструвався у 4,1% дітей, без достовірної різниці в групах та здоровими ( $p>0,1$ ).

За літературними даними, сегмент ST відповідає періоду, коли обидва шлуночка повністю охоплені збудженням. У нормі він розташовується на ізолінії, допускається підйом до 1 мм в стандартних відведеннях і депресія до 0,5 мм. Зміщення сегмента ST більше за 1,5 мм вище або більше за 0,5 мм нижче ізолінії свідчить про порушення процесів реполяризації і розглядається як один з критеріїв метаболічних порушень у міокарді [6].

За нашими даними (табл. 3, 4), порушення процесів реполяризації у вигляді зміщення сегмента ST вище ізолінії на 1,5 мм у відведеннях V<sub>4-6</sub> спостерігалось в цілому у 9,7% випадків ХрПН, причому у пацієнтів, що мали ХВІ, елевация сегмента реєструвалася на ЕКГ в 2 рази частіше порівняно з дітьми, у яких ХрПН перебігав без супутніх ХВІ (14,9% та 7,1% відповідно,  $p>0,1$ ). Серед таких хворих найбільша кількість випадків зустрічалася в групі з тривалістю перебігу ХрПН до 3 років (19,6%). Кореляційний зв'язок між зміщенням сегмента ST та тривалістю перебігу ХрПН був позитивним, помірним ( $r=0,43$ ).

Таблиця 3

**Частота порушень реполяризації в міокарді шлуночків у дітей з ХрПН без супутніх ХВІ залежно від тривалості хвороби (%)**

Тривалість перебігу	Порушення реполяризації в міокарді шлуночків					всього випадків порушень реполяризації
	елевация сегмента ST>1,5	депресія сегмента ST> 0,5 мм	високі зубці T <sub>v4-6</sub>	сплющені зубці T <sub>v4-6</sub>	подовження інтервалу QT	
до 3 років n=128	8,5	0	28,1	3,1	30,4	70,3
3 - 6 років n=23	4,3	0	26,1	4,3	26,1	60,9
більше 6 років n=31	3,2	3,2	32,3	6,5	32,3	77,4
всього n=182	7,1	0,5	28,6	3,8	30,2	70,3

Зміщення сегмента ST та більше ніж на 0,5 мм нижче ізолінії, що також свідчили про порушення реполяризації, реєструвалися в обстежених хворих у поодиноких випадках без чітких

тенденцій до переважання в тій або іншій групі залежно від тривалості ХрПН та наявності вогнищ інфекції (1,1% всіх випадків).

**Частота порушень реполяризації в міокарді шлуночків у дітей з ХрПН і супутніми ХВІ залежно від тривалості хвороби (%)**

Тривалість перебігу	ЕКГ- ознаки порушень реполяризації в міокарді шлуночків					
	елевация сегмента ST>1,5	депресия сегмента ST> 0,5 мм	високі зубці T <sub>V4-6</sub>	сплющені зубці T <sub>V4-6</sub>	подовження інтервалу QT	всього випадків порушень реполяризації
до 3 років, n=46	19,6	0	21,7	4,3	39,1	84,7
3-6 років, n=13	15,4	0	46,1	0	38,5	100
більше 6 років, n= 28	7,1	7,1	39,3	3,6	39,3	96,4
всього, n=87	14,9	2,3	31,0	3,4	39,1	90,8

При визначенні порушень процесів реполяризації також звертали увагу на форму зубця Т (загостреність або плескатість у грудних відведеннях). Високі, загострені зубці T<sub>V5-6</sub>, що свідчать про початкові ознаки гіпоксії міокарда, були зареєстровані в цілому у 29,4% дітей з ХрПН. У групі хворих, у яких ХрПН перебігав без супутніх ХВІ в носоглотці, вірогідної залежності від стажу захворювання не відзначалось (28,1%, 26,1% та 32,3% у підгрупах відповідно, p>0,1). На противагу, в групі дітей, що мали ХрПН на тлі супутніх ХВІ, зі збільшенням давності захворювання реєструвалось вірогідне збільшення частоти високоамплітудних та загострених зубців T<sub>V4-6</sub>. Так, у групі зі строком ХрПН до 3 років було 21,7% таких випадків, від 3 до 6 років - 46,1%, більше 6 років - 39,3% (p<0,05 порівняно з першою підгрупою). Кореляційна залежність між давністю захворювання і змінами форми зубця Т у пацієнтів з ХрПН на тлі супутніх ХВІ була позитивною, помірною (r=0,58).

Низькі і сплющені зубці T<sub>V4-6</sub>, що свідчили про більш виражені ознаки гіпоксії міокарда, зустрічались в обстежених хворих в поодиноких випадках без чітких тенденцій до переважання в тій або іншій групі залежно від тривалості ХрПН та наявності осередків інфекції (3,7% всіх випадків). Кореляційний взаємозв'язок між цими явищами (низькою амплітудою зубця T<sub>V4-6</sub> та тривалістю ХрПН) був слабким (r=0,12, p<0,1).

Інтервал QT, який відображує електричну систолу серця, дозволяє оцінити процеси електричного збудження (реполяризації) і відновлення (деполяризації) серцевого м'яза. Тривалість його залежить від віку, статі і частоти серцевих скорочень. Згідно з останніми дослідженнями, у нормі середня тривалість інтервалу

QT протягом усього періоду дитинства становить близько 410 мс з верхньою межею норми в 450 мс [13]. Подовження інтервалу QT свідчить про сповільнену й асинхронну реполяризацію міокарда шлуночків [3, 8, 11]. При цьому серед набутих причин подовження інтервалу QT у дітей найчастіше розглядаються порушення обмінних процесів у міокарді. Серед обстежених нами пацієнтів з ХрПН подовження інтервалу QT спостерігалось в цілому у 89 (33,1%) дітей, без вірогідної відмінності в групах у пацієнтів, що не мали ХВІ (30,2% випадків) та дещо частіше у дітей з ХрПН та ХВІ (39,1% випадків, p>0,1). При цьому кореляційна залежність між подовженням інтервалу QT та наявністю ХВІ у пацієнтів з ХрПН була помірною (r=0,37). Чіткої залежності між тривалістю перебігу ХрПН та частотою випадків подовження інтервалу QT виявлено не було (r=0,11 p>0,1).

Взагалі ЕКГ-ознаки порушень реполяризації в міокарді шлуночків були характерними для дітей з ХрПН і реєструвались у цілому в 76,9% випадках. Причому у хворих, що мали ХрПН в сполученні з ХВІ, ті чи інші порушення реполяризації реєструвались майже у кожній дитині – 90,8%. У той же час пацієнти, у яких ХрПН перебігав без ХВІ, мали зміни реполяризації в міокарді хоча й достатньо часто, але вірогідно рідше – в 70,3% випадках (p<0,05). Аналізуючи залежність частоти порушень процесів реполяризації в групах від тривалості захворювання, ми відзначили, що вже після трьох років перебігу ХрПН порушення процесів реполяризації в міокарді шлуночків реєструвались у 100% випадків при ХрПН з давністю від 3 до 6 років та в 96,4% випадків при ХрПН з давністю більше 6 років (p<0,05).

## ВИСНОВКИ

1. У переважній більшості дітей з хронічним пієлонефритом на ЕКГ виявляються порушення біоелектричної активності серця.
2. Порушення реполяризації в міокарді шлуночків частіше реєструються у дітей, що мають хронічний перебіг пієлонефриту в поєднанні з хронічними вогнищами інфекції у носоглотці.
3. При тривалості хронічного пієлонефриту більше трьох років порушення процесів репо-

ляризації в міокарді шлуночків виявляються практично у кожній дитини.

4. Визначені особливості біоелектричної активності серця у дітей з хронічним пієлонефритом свідчать про необхідність лікування і профілактики не тільки загострень основного захворювання, а й проведення санації хронічних вогнищ інфекції для запобігання прогресування порушень функціонального стану серцево-судинної системи.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Борисова Т.П. Инфекции мочевой системы у детей. Пиелонефрит. Диагностические подходы и лечебная тактика на уровне первичной медико-санитарной помощи / Т.П. Борисова, И.В. Багдасарова // *Здоровье ребенка*. - 2012. - №4 (39). - С. 9-13.
2. Инфекция мочевой системы у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Н.А. Коровина, И.Н.Захарова, Э.Б. Мумладзе, А.Н. Горяйнова // *РМЖ*. - 2007. - № 21. - С. 33-42.
3. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии.- 3-е изд. / Л.М. Макаров. — М.: Медпрактика – М, 2013. – 696 с.
4. Малкоч А.В. Пиелонефрит у детей: классификация, течение, диагностика и лечение / А.В. Малкоч, В.А. Гаврилова, Ю.Б. Юрасова // *Лечащий врач*. – 2006. – № 7. – С. 20-24.
5. Мутафьян О.А. Аритмии сердца у детей и подростков. Клиника, диагностика и лечение / О.А. Мутафьян. – СПб.: Невский Диалект, 2003. — 224 с.
6. Острополец С.С. Вторичная кардиомиопатия у детей / С.С. Острополец // *Міжнар. вісник медицини*. – 2009. – № 2 (3-4). - С. 29-32.
7. Петров В.И. Медицина, основанная на доказательствах / В.И. Петров, С.В. Негода.— М.: ГЭОТАРМедиа, 2009. — 142 с.
8. Синдром удлинённого интервала QT как причина синкопальных и жизнеугрожающих состояний. Конспект педиатра. Часть 2: острые и неотложные

состояния в детской кардиологии / Н.В. Нагорная, Н.Н. Конопко, Н.А. Четверик, О.С. Карташова. – Донецк: Издат. Заславский А.Ю., 2010. – С. 20-27.

9. Юлиш Е.И. Хронический тонзиллит у детей / Е.И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. – 2009. – № 6 (21). – С. 15-18.
10. Cox G.F. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy / G.F. Cox // *Prog. Pediatr. Cardiol.* – 2007. – Vol. 24, N 1. – P. 15–25.
11. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects / J.W.Mason, D.J. Ramseth, D.O.Chanter [et al.] // *J. Electrocardiol.* – 2007. – Vol. 40, N 3. – P. 228-34.
12. Makarov L. Microvolt T-Wave Alternans during Holter Monitoring in Children and Adolescents / L. Makarov, V. Komoliatova // *Ann. Noninvas Electrocardiol.* – 2010. – N 15. – P. 138-144.
13. New normal limits for the paediatric electrocardiogram / P.R. Rijnbeek, M. Witsenburg, E. Schrama [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2001. – N 22. – P. 702–711.
14. Schlechte E.A. Supraventricular Tachycardia in the Pediatric Primary Care Setting: Agerelated Presentation, Diagnosis, and Management / E.A. Schlechte, N. Boramanand, M. Funk // *J. Pediatric Health Care.* – 2008. – Vol. 22, N 5. – P. 289-299.

## REFERENCES

1. Borysova TP, Bagdasarova YV. [Urinary tract infection in children. Pyelonephritis. Diagnostic approaches and therapeutic tactics in primary health care]. *Zdorovyе rebenka*. 2012;4(39):9-13. Russian.
2. Korovyna NA, Zakharova YN, Mumladze EB, Goryajnova AN. [Urinary tract infection in children: current approaches to diagnosis and treatment]. *RMZh*. 2007;21:33-42. Russian.
3. Makarov LM. [ECG in Pediatrics. 3 nd edition]. PH «MEDPRACTIKA-M»: Moscow 2013;696. Russian.
4. Malkoch AV, Gavrylova VA, Yurasova YuB. [Pyelonephritis in children: classification, diagnosis and treatment]. *Lechashhyj vrach*. 2006;7:20-4. Russian.
5. Mutafyan OA. [Cardiac arrhythmias in children and adolescents. Clinical features, diagnosis and treatment]. *Nevskiy Dyalekt*. 2003;224. Russian.

6. Ostropolecz SS. [Secondary cardiomyopathy in children]. *Mizhnarodnyj visnyk medycyny*. 2009;2(3-4):29-32. Russian.
7. Petrov VY, Negoda SV. [Medicine based on evidence]. М.: GEOTAR-Medya. 2009;142. Russian.
8. Nagornaya NV, Konopko NN, Chetveryk NA, Kartashova OS. [Long QT syndrome as a cause of syncope and life-threatening conditions. Synopsis pediatrician. Part 2: acute and urgent conditions in pediatric cardiology]. Donetsk. Publisher Zaslavsky A.Yu. 2010;20-7. Russian.
9. Yulysh EY. [Chronic tonsillitis in children]. *Zdorovyе rebenka*. 2009;6(21):15-8. Russian.
10. Cox GF. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. *Prog Pediatr Cardiol*. 2007;24(1):15–25.

11. Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B. Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol.* 2007;40(3):228-34.

12. Makarov L, Komoliatova V. Microvolt T-Wave Alternans during Holter Monitoring in Children and Adolescents. *Ann Noninvas Electrocardiol.* 2010;15:138-44.

13. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, Hess J, Kors JA. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J.* 2001;22:702-11.

14. Schlechte EA, Boramanand N, Funk M. Supraventricular Tachycardia in the Pediatric Primary Care Setting: Agerelated Presentation, Diagnosis, and Management. *Journal of Pediatric Health Care.* 2008;22(5):289-99.

Стаття надійшла до редакції  
21.01.2014



УДК 616.155.194-053.4:612.6:616-056.3

**С.О. Мокія-Сербіна,  
В.В. Чечель**

### СТАН КОГНІТИВНОЇ СФЕРИ У ДІТЕЙ 5-6 РІЧНОГО ВІКУ З АЛІМЕНТАРНИМ ДЕФІЦИТОМ ЗАЛІЗА

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра педіатрії та клінічної лабораторної діагностики ФПО  
(зав. – д. мед. н., проф. С.О. Мокія-Сербіна)  
вул. Женеvська, 1, Кривий Ріг, 50031, Дніпропетровська обл., Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Zhenevs'ka str., 1, Krivoy Rog, 50031, Dnipropetrovsk region, 50031, Ukraine  
e-mail: pediatriaipro@mail.ru*

**Ключові слова:** дефіцит заліза, залізодефіцитна анемія, діти старшого дошкільного віку, когнітивний розвиток

**Key words:** iron deficiency, iron deficiency anemia, children of preschool age, cognitive development

**Реферат.** Состояние когнитивной сферы у детей 5-6 летнего возраста с алиментарным дефицитом железа. Мокія-Сербіна С.А., Чечель В.В. Исследованы особенности развития когнитивных функций у детей 5-6 летнего возраста с дефицитом железа (ДЖ) и установлена зависимость выявленных особенностей от степени дефицита железа. После клинко-лабораторного обследования в исследование были включены 205 детей в возрасте 5-6 лет, воспитанники детских дошкольных учреждений. Основная группа включала 155 детей, из них 105 детей с латентным дефицитом железа (ЛДЖ) и 50 детей с железододефицитной анемией (ЖДА) I степени. Контрольную группу составили 50 здоровых детей. Для исследования когнитивной сферы была использована «Ориентировочная комплексная программа изучения готовности ребенка к школьному обучению». Выявлено достоверное снижение средних показателей всех психических функций (восприятия, памяти, речи, мышления, воображения) у детей 5-6 лет с ДЖ, наиболее выраженное у детей с ЖДА. Показатели когнитивных функций соответствовали преимущественно слабому и среднему уровню развития у детей с ЖДА, среднему – у детей с ЛДЖ, хорошему и высокому – у здоровых детей. Обнаружены достоверные прямые корреляционные связи между уровнем развития когнитивных функций и уровнем гемоглобина, сывороточного железа и ферритина. Установлено влияние ДЖ на показатели развития всех когнитивных функций у детей старшего дошкольного возраста в сторону их снижения. Выявлена зависимость между уровнем развития когнитивных функций и степенью ДЖ.

**Abstract. State of cognitive development in children 5-6 years of age with nutritional iron deficiency. Mokiya-Serbina S.A., Chechel V.V.** Features of the development of cognitive functions in children 5-6 years of age with iron deficiency (ID) were studied and the relationship of the revealed features of iron deficiency degree was established. After clinical and laboratory examination 205 children aged 5-6 years, pupils of pre-school institutions were included in the study. The core group consisted of 155 children, including 105 children with latent iron deficiency (LID) and 50 children with iron deficiency anemia (IDA) I degree. The control group consisted of 50 healthy children. To study cognitive function, "Approximate comprehensive program of study of children's readiness for school" was used. A significant decrease of average data of all mental functions (perception, memory, language, thinking, imagination) in children 5-6 years old with ID, most pronounced in children with IDA was revealed. Indicators of cognitive functions correspond predominantly to a mild and moderate level of development in children with IDA, the average - in children with LID, good and high - in healthy children. There was a significant direct correlation between the level of cognitive functioning and the level of hemoglobin, serum iron and ferritin. The effect of iron deficiency on the development of indicators of cognitive function toward their reduce in preschool children was established. The level of cognitive functioning depends on the degree of iron deficiency.

Незважаючи на те, що залізо займає четверте місце серед найбільш розповсюджених мікроелементів на Землі, патологічні стани, пов'язані з дефіцитом заліза, залишаються доволі поширеною важливою медико-соціальною проблемою для більшості країн світу [1, 2, 6, 8, 9]. Викликає тривогу той факт, що все більше досліджень підтверджують несприятливу дію дефіциту заліза (ДЗ) ще на ранніх етапах розвитку, до маніфестації залізодефіцитної анемії (ЗДА), а негативні наслідки досить тривалі та стійкі [1, 2, 8, 9]. В Україні доволі часто в лікарській практиці має місце гіподіагностика анемії, а латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) не діагностується зовсім [1, 2].

Експериментально доведено, що на фоні нестачі заліза знижується активність багатьох ферментних систем, порушується енергетичний обмін, окиснювально-відновлювальні процеси в ЦНС, а саме у гіпокампі, зростає рівень глутамату в нейронах, послаблюється роль допамінових, серотонінових транспортерів,  $\gamma$ -аміномасляної кислоти у формуванні нейронального тракту та порушується мієлінізація нервових волокон. Допамін вважають основним нейротрансмітером екстрапірамідної системи, що підтримує когнітивні та афективні процеси. Серотонін і  $\gamma$ -аміномасляна кислота регулюють сон, поведінку, координацію рухів [1, 2, 5, 7, 9].

Результати переважної більшості клінічних досліджень показали зв'язок між ДЗ в ранньому дитинстві і подальшими змінами в розвитку когнітивних функцій, запізнюванням мовних навичок, зниженням коефіцієнту інтелекту IQ, здатності до навчання, психомоторних змін у вигляді порушення координації, рівноваги, гіпотонії м'язів. У підлітків ДЗ супроводжується зниженням відтворюванням слухової інформації, погіршенням пам'яті, психічної діяльності, адаптативних можливостей ЦНС [1, 2, 5, 6, 8, 9].

У науковій літературі ми не знайшли даних, як впливає ДЗ на психічний розвиток дітей 5-6 років, хоча саме цей період характеризується завершенням мієлінізації провідних шляхів, інтенсифікацією дозрівання філогенетично найбільш молодих вищих структур головного мозку та є сенситивним у відношенні формування функціональної асиметрії мозку.

Мета дослідження – визначити особливості розвитку когнітивних функцій у дітей 5-6 річного віку з дефіцитом заліза і встановити залежність виявлених особливостей від ступеня дефіциту заліза.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

З метою виділення групи практично здорових дітей та дітей з аліментарним ДЗ різного ступеня проведено ретроспективний аналіз амбулаторних карт та збір анамнезу шляхом співбесіди з батьками; огляд лікарями вузьких спеціальностей з визначенням стану здоров'я; дослідження калу на яйця гельмінтів, загальний аналіз сечі та крові з визначенням кількості ретикулоцитів, еритроцитарних індексів (середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті - МСН, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті - МСНС, середнього об'єму еритроцитів - MCV, розподілу еритроцитів за об'ємом – RDW); біохімічних показників обміну заліза (сироваткового заліза, загальної залізозв'язуючої здатності сироватки, коефіцієнту насичення трансферину) і сироваткового феритину. Верифікацію ДЗ проводили за лабораторними критеріями згідно з рекомендаціями ВООЗ, 2001. Критерії виключення пацієнтів: діти в анамнезі з дефіцитом заліза в ранньому віці; з хронічними соматичними та йоддефіцитними захворюваннями; з психічними розладами та неврологічною патологією; з патологією слухового та зорового аналізаторів.

Для подальшого дослідження відібрано 205 дітей 5-6 річного віку, вихованців дитячих дошкільних закладів, яких розподілили за гематологічними показниками на основну групу (n=155), з них 105 дітей з латентним дефіцитом і 50 дітей з ЗДА I ступеня, та контрольну групу здорових дітей (n=50).

Для оцінки розвитку психічних функцій проводилося тестування за допомогою «Орієнтовної комплексної програми вивчення готовності дитини до шкільного навчання»[4]. Досліджувалися такі показники: зорове та слухове сприйняття; зорова, короткочасна слухова, довільно-образна пам'ять; увага; наочно-діюче, наочно-образне, словесно-логічне мислення; уява; розвиток мови (звуковий аналіз слів, словниковий запас, зв'язне мовлення). Кожний тест мав свою шкалу оцінки в балах, згідно з якою були отримані рівні розвитку (слабкий, середній, добрий, високий).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета програм STATISTIKA 6,0 (фірма Stat Soft, США, 2001). Статистичний аналіз порядкових даних включав розрахунок медіани (Me) та інтерквартильних інтервалів (LQ-UQ). Для порівняння незалежних вибірок застосовувався критерій Манна-Уїтні. Зв'язок між ознаками визначали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом. Різницю між порівнювальними величинами вважали статистично достовірною при  $p < 0,05$  [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз когнітивного розвитку обстежених дітей (табл.1) виявив високостовірне зниження середніх показників всіх психічних функцій у дітей із ЗДА на 2-5 балів порівняно з контрольною групою. Діти з ЛДЗ, на відміну від здорових дітей, мали зниження показників словникового запасу на рівні статистичних тенденцій; всі інші показники (сприйняття, пам'ять, звуковий аналіз слів і зв'язне мовлення, мислення, уява) були достовірно нижчими на 1-4 бали.

При аналізі розподілу показників психічних функцій за рівнями розвитку ми отримали такі дані.

Жодна дитина не мала слабого рівня розвитку зорового сприйняття, але у здорових дітей переважав високий рівень розвитку зорового сприйняття, у дітей з ЛДЗ - добрий, а в дітей із ЗДА - середній. Відомо, що в основі психічної діяльності лежать процеси відчуття і сприйняття. Останній розглядають як результат синтезу інформації, що надходить внаслідок подразників аналізаторів, тому сприйняття тісно пов'язане з мисленням, пам'яттю, активною увагою.

У старшому дошкільному віці починається активний розвиток слухового сприйняття. У дітей всіх груп переважав слабкий рівень розвитку слухового сприйняття, водночас у контрольній групі були діти, показники яких відповідали доброму й високому рівню розвитку, а в групі із ЗДА таких дітей не було. Слухове сприймання відображає розвиток фонематичного слуху і є основою для розвитку мови.

Що стосується мови, то звуковий аналіз слів більшість дітей всіх груп виконала відповідно до доброго рівня, але діти із ЗДА більше помилялися, визначаючи наявність необхідного звуку в слові, його місце в слові. Вміння виконувати звуковий аналіз слів сприяє успішному оволодінню читанням і письмом. Також у більшості дітей всіх груп відмічено достатній словниковий запас, однак у дітей із ЗДА виникали значні труднощі у підборі антонімів; ознаки предметів перераховувалися в основному за формою і кольором; до іменників добиралися загальні дієслова. У контрольній групі були відповіді, які характеризували предмети за смаком, температурою, приналежністю; дієслова мали більш точні визначення до дій. Розвиток зв'язного мовлення у здорових дітей відповідав у 84% доброму рівню і не було жодної дитини зі слабким, на відміну від групи з ЛДЗ, де 10,5% дітей мали слабкий рівень, а більшість (51,4%) – середній; у групі із ЗДА 18% дітей мали слабкий рівень і 48% - середній. Привертає увагу, що діти з ДЗ склали у більшості випадків неправильно граматично оформлені речення, описи подій надавалися короткими реченнями-перерахуваннями без свого відношення до описуваних подій і без емоційного забарвлення. Розвиток мови забезпечує перебудову пізнавальних процесів: мислення, уваги, сприйняття, пам'яті, уяви. Крім того, мова є основним знаряддям формування логічного мислення.

Оцінка рівня розвитку мислення свідчить про те, що наочно-діюче й наочно-образне мислення повністю сформувалися у всіх дітей і відповідали високому рівню у більшості дітей контрольної групи, доброму рівню у дітей з ЛДЗ, доброму і середньому рівню – у дітей із ЗДА. Почалося становлення словесно-логічного мислення, що відповідає середньому рівню у більшості дітей всіх груп, але в групі із ЗДА 22% дітей мали слабкий рівень розвитку, з ЛДЗ – 20% (це може вказувати на затримку становлення в них словесно-логічного мислення, можливо, за рахунок зниження розвитку зв'язного мовлення). Діти без ДЗ не мали слабого рівня. Мислення є основою свідомої діяльності людини, воно необхідне для засвоєння знань.

## Показники розвитку психічних функцій обстежених дітей (Me (LQ-UQ)), бали

Показники психічних функцій, бали	Основна n=105		Контрольна n=50 Me (LQ-UQ)
	ЛДЗ n=105 Me (LQ-UQ)	ЗДА n=50 Me (LQ-UQ)	
Зорове сприйняття	4 (4-5)**	3 (3-4)*	5 (4-5)
Слухове сприйняття	2 (2-2)*	2 (1-2)*	3(2-3)
Зорова пам'ять	6 (4-6)*	5 (4-5)*	7 (5-8)
Слухова пам'ять	4 (4-6)*	4 (3-5)*	7 (6-7)
Довільно-образна пам'ять	6 (5-6)*	4 (4-5)*	6 (5-8)
Звуковий аналіз слів	3 (2-4)*	3 (2-3)*	3 (3-4)
Словниковий запас	6 (5-6)***	5 (5-6)*	6(5-6)
Зв'язне мовлення	6 (5-7)*	6 (5-7)*	8 (7-8)
Наочно-діюче мислення	3 (3-4)*	3 (2-3)*	4 (3-4)
Наочно-образне мислення	3 (3-4)*	2 (2-3)*	4 (3-4)
Словесно-логічне мислення	2 (2-3)*	2 (2-3)*	3 (2-3)
Уява	4 (3-5)*	3 (3-5)*	7 (6-7)
Увага, швидкість	7 (6-8)*	10 (9-12)*	6 (6-6)
Увага, помилки	8 (3-11)*	13 (12-16)*	4 (3-5)
Показник інтенсивності уваги	11,1 (8,3-25)*	7,14 (5,88-7,69)*	20 (16,7-25)
Коефіцієнт продуктивності уваги	0,77 (0,4-1,33)*	0,23 (0,17-0,56)*	1,78 (1,53-1,8)
Коефіцієнт переключення уваги	40 (30-50)*	60 (60-60)*	30 (20-30)
Коефіцієнт точності уваги	92(89-97)*	87 (84-88)*	96 (95-97)

Примітки: \* p<0,001; \*\*p<0,05; \*\*\*p<0,1 при порівнянні відповідних показників із контрольною групою

Немає жодного виду психічної діяльності, яка не спиралась би на пам'ять. У віці 5-6 років запаси пам'яті швидко збільшуються, особливо рухової й зорової, інтенсивно розвивається довільна пам'ять. Відмічено зниження всіх видів пам'яті у дітей з дефіцитом заліза. Розвиток зорової і довільно-образної пам'яті в контрольній групі відповідав високому і доброму рівню. Діти з ЛДЗ мали переважно добрий рівень, а із ЗДА – середній. Розвиток слухової пам'яті був трохи нижчим у всіх дітей і відповідав доброму рівню у 72% дітей без ДЗ, діти з ЛДЗ мали середній рівень у 62,8%, із ЗДА – середній -50% і слабкий у 38%. Слід зазначити, що в контрольній групі, на відміну від дітей з дефіцитом заліза, не було слабого рівня розвитку жодного виду пам'яті.

Завдяки появі нових видів діяльності дитини в старшому дошкільному віці активно формується увага, особливо довільна. У подальшому саме довільна увага стає необхідною умовою для

навчання. За даними дослідження, розвиток уваги в контрольній групі відповідав доброму рівню у більшості дітей. У групі з ЛДЗ переважав середній та слабкий рівень, а із ЗДА – слабкий. Спостерігалось зниження швидкості переробки інформації у дітей з ЛДЗ на 1-2 хв., із ЗДА – на 4-6 хв. Кількість допущених помилок була вищою в 2 рази у дітей з ЛДЗ, а у дітей із ЗДА в 3 рази порівняно зі здоровими дітьми. Коефіцієнти, що відображають стійкість, концентрацію, продуктивність, розподіл і переключення уваги, були високо вірогідно нижчими у дітей з ДЗ, ніж у здорових дітей, та залежали від ступеня ДЗ.

Уява пов'язана в своїх витоках з функцією свідомості та розвивається в процесі ігор, спираючись на сприймання, пам'ять, увагу, мислення. Тому порушення принаймні одного з психічних показників може призвести до порушення розвитку уяви. У віці 5-6 років уява набуває самостійності, відокремлюючись від практичної

діяльності. За результатами дослідження, здорові діти мали добре розвинену уяву. У дітей з ЛДЗ уява відповідала середньому рівню і в групі із ЗДА – слабкому. Діти з ДЗ витрачали більше часу на складання казки, сюжет був часто модифікований, побутовий, персонажі (1-2) лише називалися, не характеризувалися.

Вищенаведені дані результатів обстеження когнітивної сфери свідчать про достовірне зниження середніх показників та рівнів розвитку всіх психічних функцій (сприйняття, пам'яті, мови, мислення, уяви) у дітей 5-6 років з ДЗ.

Встановлено залежність виявлених порушень від ступеня дефіциту заліза. У дітей із ЗДА переважав слабкий рівень розвитку слухового сприйняття, уваги, уяви і середній рівень розвитку – зорової та слухової пам'яті, зв'язного мовлення, наочно-образного і словесно-логічного мислення. Діти з ЛДЗ мали дещо кращі показники: слабкому рівню відповідали слухове сприйняття і увага, середньому – уява, слухова пам'ять, звуковий аналіз слів, зв'язне мовлення, словесно-логічне мислення. Здорові діти, крім слухового сприйняття, мали добрі та високі показники психічного розвитку.

Аналіз даних психічного обстеження виявив прямі кореляційні зв'язки помірної сили ( $r=0,4-0,7$ ;  $p=0,0001$ ) між рівнем розвитку сприйняття, пам'яті, зв'язного мовлення, уваги, наочно-діючого й наочно-образного мислення, уяви і рівнем гемоглобіну, сироваткового заліза та феритину. Цікаво, що найбільш виражені корелятивні зв'язки спостерігалися між рівнем розвитку вищеназаних психічних функцій і рівнем гемоглобіну. Можливо, що в генезі їх порушень має місце гіпоксія, зумовлена зниженням рівня гемоглобіну. Встановлені прямі кореляційні зв'язки слабкої сили ( $r=0,17-0,25$ ;  $p=0,0001$ ) між рівнем розвитку словникового запасу, звуковим аналізом слів, словесно-логічним мисленням і рівнем сироваткового заліза і феритину.

## ВИСНОВКИ

1. Отримані результати психічного тестування вказують на зниження розвитку всіх когнітивних функцій у дітей 5-6 річного віку з ДЗ. Виявлені зміни залежали від ступеня ДЗ. Спостерігалось достовірне зниження середніх показників у дітей із ЗДА на 2-5 балів, у дітей з ЛДЗ – на 1-4 бали і зниження показників за рівнями розвитку – у дітей із ЗДА в середньому на 2 рівні, з ЛДЗ – на 1 рівень. Найбільш виражені порушення відмічені в розвитку слухового сприйняття, уваги, зорової та слухової пам'яті, зв'язного мовлення, словесно-логічного мислення, уяви. Названі психічні функції тісно пов'язані між собою і взаємовпливають на розвиток одна одної. Привертає до себе увагу, що ЛДЗ супроводжується достовірним зниженням психічних показників. Виявлені зміни в пізнавальній сфері можуть призводити в подальшому до порушення інтелектуального розвитку дітей та їх соціальної адаптації.

2. Встановлено прямі кореляційні залежності між рівнем розвитку когнітивних функцій (сприйняття, пам'яті, зв'язного мовлення, уваги, наочно-діючого й наочно-образного мислення, уяви) і рівнем гемоглобіну, сироваткового заліза та феритину.

3. Виявлені порушення зумовлюють необхідність ранньої діагностики та лікування залізодефіцитного стану. Враховуючи важливість когнітивних функцій для подальшого розвитку дітей і можливість вдосконалення їх під впливом стимулюючих завдань, ігор-вправ, необхідно проводити на фоні лікування ДЗ корекційні програми, які включають, окрім медикаментозних засобів, реабілітаційні індивідуальні тренувальні вправи, направлені на підвищення рівня розвитку психічних функцій.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белих Н.А. Дефіцит мікронутрієнтів (йоду та заліза) у дітей грудного віку / Н.А. Белих // *Соврем. педиатрия*. – 2013. – №1(49). – С.163-167.
2. Нагорная Н.В. Дисэлементоз у детей с дефицитом железа и пути его коррекции / Н.В.Нагорная, Е.В.Бордюгова, А.В.Дубовая // *Соврем. педиатрия*. – 2012. – №1 (41). – С.41-47.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312с.

4. Сироватко О. Визначення готовності дитини до навчання у школі / О.Сироватко, О. Байер // *Психолог*. – 2003. – №13(61). – С.2-46.
5. An event-related potential study of attention and recognition memory in infants with iron-deficiency anemia / M.J. Burden, A.J.Westerlund, R. Armony-Sivan [et al.] // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120, N 2. – P. e336–e345.
6. Benton D. Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood / D. Benton // *Eur. J. Nutrition*. – 2008. – Vol. 47, N 3. – P. 38-50.
7. Effects of gestational iron deficiency on fear conditioning in juvenile and adult rats / J.C.Gewirtz,



K.L. Hamilton, M.A. Babu [et al.] // Brain Research. – 2008. – Vol. 1237. – P. 195–203.

8. Growth pattern in anemic children and adolescents, aged 12-14 years / S. Kamal, M. Erfan, Sh. M. Kholoussi [et al.] // J. Amer. Science. – 2010. – Vol. 6, N 12. – P. 1636-1646.

9. Lynch S.R. Why nutritional iron deficiency persists as a worldwide problem / S.R. Lync // J. Nutrition – 2011. – Vol. 141. – P.763-768.

## REFERENCES

1. Belykh NA. [Micronutrient deficiency (iodine and iron) in infants]. *Sovremennaja pediatrija*. 2013;1(49):163-167. Ukraine.

2. Nagorna NV, Bordyugova YV, Dubova GV. [Dissemination in children with iron deficiency and ways of its correction]. *Sovremennaja pediatrija*. 2012;1(41):41-47. Russian.

3. Rebrova OY. [Statistical analysis of medical data. Application programs STATISTICA package cushioning]. Moscow: Media Sfera; 2003. Russian.

4. Sirovatko O, Bayer O. [Defining child's readiness to learn at school]. *Psiholog*. 2003;13(61):2-46. Ukraine.

5. Burden MJ, Westerlund AJ, Armony-Sivan R, Nelson CA, Jacobson SW, Lozoff B, Angelilli ML. An event-related potential study of attention and recognition

memory in infants with iron-deficiency anemia. *Pediatrics*. 2007;120:e336–e345.

6. Benton D. Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *European Journal of Nutrition*. 2008;47:38-50.

7. Gewirtz JC, Hamilton KL, Babu MA, Wobken JD, Georgieff MK. Effects of gestational iron deficiency on fear conditioning in juvenile and adult rats. *Brain Research*. 2008;1237:195–203.

8. Kamal S, Erfan M, Kholoussi ShM, Abd K. Growth pattern in anemic children and adolescents, aged 12-14 years. *Journal of American Science*. 2010;12:1636-46.

9. Lynch SR. Why nutritional iron deficiency persists as a worldwide problem. *Journal of Nutrition*. 2011;141:763s-768s.

Стаття надійшла до редакції  
20.01.2014



УДК 616.98:579.882-08:615.331-053.2

**О.М. Герасименко**

## РОЛЬ АД'ЮВАНТНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики  
(зав. – д. мед. н., проф. О.С. Абатуров)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of Faculty of Pediatrics and Medical Genetics  
Dzerzhinsky st., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: olger-dp@yandex.ru

**Ключові слова:** діти, хронічний гастродуоденіт, *Helicobacter pylori*, ерадикація, пробіотик, sCD14  
**Key words:** children, chronic gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, eradication, probiotic, sCD14

**Реферат.** Роль адьювантних препаратів при ліченні хелікобактерної інфекції у дітей. Герасименко О.Н. Целью исследования было изучение влияния комбинированного пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, на эффективность эрадикации *H.pylori* при лечении детей с хроническим *H.pylori*-ассоциированным гастродуоденитом в схеме «тройной» эрадикационной антихеликобактерной терапии. Проведено определение в сыворотке крови суммарных Ig M, A, G к Ag CagA белка *H. pylori*, дыхательный «Хелик» тест, быстрый уреазный «Хелпил» тест; определение

концентрації в сыворотке крові sCD14. В основну групу вошли 20 дітей, получавших стандартную «тройную» ерадикационную терапию в течение 7 дней и пробиотический препарат по 1 капс. 3 раза в сутки в течение 4 недель, в группе сравнения (20 детей) – только стандартную ерадикационную терапию. Показано, что применение комбинированного пробиотика при лечении хеликобактерной инфекции способствует повышению эффективности эрадикации *H. pylori*. В основе действия пробиотических штаммов препарата лежит противовоспалительный эффект, опосредованный влиянием на неспецифические механизмы врожденного иммунитета, что обеспечивается молекулярным механизмом, ответственным за индукцию синтеза sCD14.

**Abstract. Role of adjuvant therapy in the treatment of helicobacter pylori infection in children.**

**Gerasymenko O.N.** The aim was to study the effect of combined probiotic containing *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, on *H.pylori* eradication efficacy in the treatment of children with chronic *H.pylori*- associated gastroduodenitis in the scheme of "triple" therapy of *H.pylori* eradication. Determination of total serum Ig M , A, G protein to Ag SagA *H. pylori*, breathing "Helik" test, rapid urease "Helpil" test ; that of concentration of serum sCD14 was conducted. The study group included 20 children who received standard "triple" eradication therapy for 7 days and 1 caps. of probiotic 3 times a day for 4 weeks, control group (20 children) – who received only standard eradication therapy. It is shown that combined use of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection enhances effectiveness of eradication of *H.pylori*. In the basis of action of probiotic strains of the drug is an anti-inflammatory effect mediated by the impact on non-specific mechanisms of innate immunity, provided by molecular mechanism responsible for induction of sCD14 synthesis.

Сучасна терапія хелікобактер-асоційованої гастродуоденальної патології потребує ерадикації *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). На теперішній час ерадикація *H.pylori* визнана глобальною проблемою, вирішення якої дозволить попередити розвиток ускладнень, пов'язаних з цією інфекцією, починаючи від диспепсії, виразкової хвороби і закінчуючи раком шлунка. Однак жодна з існуючих схем ерадикаційної терапії не досягає 100% ефекту. Незадовільні результати класичних ерадикаційних схем змушують проводити повторні курси лікування, у зв'язку з чим існує необхідність пошуку не лише нових ефективних схем ерадикації першої лінії, а й розробки нових напрямків у проведенні антихелікобактерної терапії. На сьогодні на підставі результатів численних рандомізованих, плацебо-контрольованих, порівняльних досліджень доведено ефективність різноманітних пробиотичних засобів при лікуванні, в тому числі і хелікобактерної інфекції, як у дітей, так і в дорослих пацієнтів [5, 9, 11].

Різноманітні сторони місцевого впливу пробиотичних бактерій умовно можуть бути розподілені на три групи: 1) дія на патогенні бактерії; 2) дія на епітелій слизової оболонки травного тракту; 3) дія на неспецифічні механізми захисту та імунну систему. Пробиотичні бактерії можуть чинити як пряму, так і непряму дію на патогенні бактерії, коменсальну мікрофлору, ентероцити і імунокомпетентні клітини макроорганізму. Вважається доведеним їх конкурентна взаємодія з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами [6, 7, 8].

Захищаючи макроорганізм, коменсальна кишкова мікрофлора не тільки безпосередньо при-

гнічує патогенні бактерії, але і проявляє імуномодулюючу дію [1, 3]. Якщо в ранньому післяпологовому періоді коменсальна кишкова мікрофлора стимулює дозрівання механізмів місцевого та системного імунітету, то в наступні вікові періоди вона модулює запальну та імунну відповіді макроорганізму. Літературні дані свідчать, що ліпотейхоєва кислота - PAMP грампозитивних бактерій, у тому числі і *Lactobacillus acidophilus*, стимулює продукцію дендритними клітинами і моноцитами солітабної молекули CD14 (sCD14), що приводить до інгібіції sCD14/LPS-опосередкованих ефектів і запобіганню надмірної запальної реакції [1, 10].

Враховуючи роль Тол-подібних рецепторів (TLR) у реалізації відповіді вродженої імунної системи, нами було припущено, що новим напрямком у лікуванні хелікобактерної інфекції у дітей може стати медикаментозна регуляція активності TLR4 та продукції sCD14.

Метою дослідження було вивчення впливу комбінованого пробиотика, що містить лактобактерії *Lactobacillus acidophilus*, бифидобактерії *Bifidobacterium infantis*, ентерококи *Enterococcus faecium*, на ефективність ерадикації *H.pylori* при лікуванні дітей, хворих на хронічний *H.pylori*-асоційований гастродуоденіт, у схемі «потрійної» ерадикаційної антихелікобактерної терапії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Під наглядом перебувало 40 дітей віком від 8 до 17 років, хворих на хронічний гастродуоденіт, асоційований з *H.pylori*, у стадії загострення, які знаходилися на обстеженні й лікуванні в спеціалізованому дитячому гастроентерологічному відділенні Комунального закладу

«Дніпропетровська дитяча міська клінічна лікарня №1» Дніпропетровської обласної ради».

Всім дітям, які перебували під наглядом, проведено фізикальний огляд, загальноклінічне лабораторне обстеження, ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки за загальноприйнятою методикою (Pentax FG-15W, Японія). Для діагностики *H.pylori*-інфекції користувалися наборами для швидкого уреазного тесту «Хелпіл»-тест (ТОВ «АМА», Росія, Санкт-Петербург); дихального «Хелік»-тест з використанням індикаторних «Хелік»-трубок (ТОВ «АМА», Росія, Санкт-Петербург); визначення в сироватці венозної крові сумарних імуноглобулінів (IgM, IgA, IgG) до Ag CagA білка *H.pylori* методом ІФА (тест-системи «ХелікоБест-антитіла», «Вектор-Бест», Росія). Для оцінки концентрації в сироватці крові sCD14 застосовували метод твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA test kit, Diaclone, France.). Кількісний і якісний склад мікрофлори кишечника ідентифікувався в бактеріологічній лабораторії СЕС відповідно до методик, рекомендованих Міністерством Охорони здоров'я України [4]. Верифікація ступеня порушень мікробіоценозу кишечника проводилося за класифікацією І.М. Блохіної.

Критеріями включення в дослідження були: встановлений діагноз *H. pylori*-асоційованого гастродуоденіту згідно з уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення, інформована згода батьків на проведення діагностичних процедур і участь дітей у дослідженні. Критеріями виключення були відмова батьків або дитини від участі в дослідженні, прийом інших пробіотичних препаратів.

Всі пацієнти в ході дослідження були розподілені на 2 групи:

- 1 (основну) групу представляли 20 хворих, які отримували стандартну «потрійну» ерадикаційну терапію протягом 7 днів: Де-нол – по 120-240 мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 250 мг і амоксицилін по 250-500 мг (залежно від віку) відповідно 2 рази на добу і пробіотичний препарат по 1 капс. 3 рази на добу протягом 4 тижнів.

- 2 група (порівняння) включала 20 хворих, які отримували стандартну ерадикаційну терапію (7 днів) без включення пробіотичного препарату.

Як пробіотичний препарат нами був обраний комбінований пробіотик, 1 капсула якого містить не менше  $1,2 \cdot 10^7$  ліофілізованих життєздатних молочнокислих бактерій з різних відділів кишечника: не менше  $4,5 \cdot 10^6$  *Lactobacillus*

*acidophilus* (sp. L. gasseri), не менше  $3,0 \cdot 10^6$  *Bifidobacterium infantis*, не менше  $4,5 \cdot 10^6$  *Enterococcus faecium*. Ці штами мають високий рівень виживаності при подоланні кислотного бар'єру шлунка і лужного бар'єру дванадцятипалої кишки. Препарат має високий профіль безпеки, оскільки містить лише представників нормальної мікрофлори кишечника. Тривалість лікування пробіотиком становила 4 тижні. В Україні пробіотик, що має такий склад, представлений препаратом Лінекс® (Сандоз).

Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів GCP - Якісної Клінічної Практики щодо медичного дослідження. На участь у науковому дослідженні, яке проводили з дозволу локальної комісії з біоетики КЗ «ДДМКЛ №1» ДОР», було отримано інформовану згоду батьків пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакетів комп'ютерних статистичних програм «Statgraf», «Matstat», «Statistica 10,0». При вивченні значущості відмінностей статистичних вибірок використовувались пара- і непараметричні критерії [2]. Достовірність розходжень при розподілі, відмінному від нормального, оцінювалася за допомогою U-критерія Манна-Уїтні, для даних із нормальним розподілом - t-критерія Стьюдента. Для порівняння частоти ознаки між досліджуваними групами використовували критерій  $\chi^2$  (Chi-square test) з кількістю ступенів свободи, рівною 1. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віком, статтю, тривалістю захворювання та кількістю загострень протягом року істотних відмінностей в 1 (основній) і в 2 (групі порівняння) не відзначалося. Так, середній вік дітей в основній групі становив  $13,48 \pm 0,62$  року, у групі порівняння -  $12,76 \pm 0,78$  року. Хлопчики в основній групі склали 11 осіб. -55%, у групі порівняння - 10 (50%); дівчатка – відповідно 45% і 50%. Тривалість захворювання ( $27,63 \pm 4,17$  та  $27,55 \pm 5,86$  міс.) і кількість загострень протягом року ( $2,5 \pm 0,26$  та  $2,5 \pm 0,13$ ) у дітей в обох групах були однаковими. Провідними клінічними синдромами практично у всіх дітей в обох групах до початку лікування були больовий, диспептичний та астено-вегетативний синдроми. Характеристика клінічних синдромів у дітей в групах спостереження та динаміка їх проявів до лікування і після лікування представлена в таблиці 1.

Ефективність терапії в обох групах оцінювали за допомогою комплексу клініко-параклінічних

показників на 7, 14 дні від початку терапії та через 6 тижнів після закінчення ерадикаційної терапії. Критеріями ефективності лікування була оцінка динаміки клінічних показників і безпеки лікування; показників концентрації в сироватці крові sCD14; ефективність ерадикації *H.pylori*.

При порівнянні динаміки клінічних проявів під час спостереження було встановлено, що при

проведенні ерадикаційної антихелікобактерної терапії на тлі лікування комбінованою терапією з використанням пробіотичного препарату у дітей 1 групи відбувся більш швидкий регрес інтенсивності основних синдромів захворювання, на відміну від дітей 2 групи (табл.1).

Таблиця 1

**Динаміка розвитку основних клінічних синдромів у дітей до лікування і через 14 днів після лікування**

Показник		1 група n (%)		2 група n (%)		$\chi^2$
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
Больовий синдром	відсутній	1(5%)	20 (100%)	2 (10%)	18 (90%)	P = 0,4682
	помірний	7 (35%)	1 (5%)	6 (30%)	2 (10%)	P = 1,0000
	виражений	12 (60%)	0 (0%)	12 (60%)	0 (0%)	
Диспептичний синдром	нудота	4 (20%)	0 (0%)	6 (30%)	6 (30%) *	P = 0,0268
	відрижка кислим	7 (35%)	0 (0%)	6 (30%)	0 (0%)	
	відрижка повітрям	11 (55%)	0 (0%)	12 (60%)	2 (10%)	P = 0,4682
	метеоризм	18 (90%)	0 (0%)	18 (90%)	6 (30%)*	P = 0,0268
	тяжкість у шлунку після їжі	4 (20%)	0 (0%)	6 (30%)	2 (10%)	P = 1,0000
	схильність до закрепів	17 (35%)	0 (0%)	8 (40%)	8 (40%)**	P = 0,0057
Астено-вегетативний синдром	виражений	11 (55%)	0 (0%)	10 (50%)	0 (0%)	
	Помірний	9 (45%)	0 (0%)	8 (40%)	2 (10%)	P = 0,4682
	відсутній	0	20 (100%)	0	14 (70%)*	P = 0,0268

П р и м і т к и : P – рівень значущості, отриманий за допомогою тесту  $\chi^2$  (Chi-square test); \* - вірогідність  $p < 0,05$ ; \*\* - вірогідність  $p < 0,01$ .

Так, спонтанний больовий синдром відійшов на 7-й день, зазнали змін диспептичний і астено-вегетативний синдроми (покращилося самопочуття, відновився апетит, зменшився або зник метеоризм, відновилася частота випорожнень та ін.). У дітей 2 групи, які не отримували пробіотичний препарат, порівняно з основною больовий синдром відійшов у більш пізні терміни -

через 9-10 днів, намітилася тенденція до нормалізації випорожнень, зменшився метеоризм, однак нудота, схильність до закрепів та помірний метеоризм зберігалися і через два тижні від початку ерадикаційної терапії ( $p < 0,05$ ).

Динаміка змін основних мікробіологічних показників до лікування та через 6 тижнів наведені в таблиці 2.

## Динаміка змін основних мікробіологічних показників до лікування та через 6 тижнів

Показник	1 група n (%)		2 група n (%)		$\chi^2$	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування		
Ступінь порушень мікробіоценозу	відсутній	3 (15%)	16 (80%)	1 (10%)	0 (0%)**	P<0,0001
	I ст.	4 (20%)	2 (10%)	3 (30%)	2 (10%)	P = 0,5982
	II ст.	11 (55%)	2 (10%)	5 (50%)	14 (70%)**	P = 0,0004
	III ст.	2 (10%)	0 (0%)	1(10%)	4 (20%)	P = 0,1138

П р и м і т к и : P – рівень значущості, отриманий за допомогою тесту  $\chi^2$  (Chi-square test); \*\* - вірогідність p<0,01.

Контроль стану мікробного пейзажу у пацієнтів 1 (основної) групи через 6 тижнів після проведення ерадикаційної антихелікобактерної терапії в поєднанні з пробіотиком показав, що спостерігалось більш швидке відновлення порушеного мікробного пейзажу кишечника. Так, дисбіоз I-II ступеня кишечника був відзначений тільки в чотирьох пацієнтів, еубіотичний стан мікробної флори кишечника спостерігався вірогідно частіше (у 80%, P<0,0001), на відміну від дітей 2 групи. Зменшилася частота виявлення (до 10%) умовно-патогенної флори. Гриби роду Кандида після лікування не визначалися. У дітей 2 групи якісний і кількісний склад кишкової мікрофлори змінився у бік підвищення частоти реєстрації дисбактеріозу II- III ступеня (70% і 20% відповідно, p<0,01).

У 1 групі дітей, у лікуванні яких застосовувався пробіотичний препарат, на відміну від пацієнтів 2 групи, спостерігалось достовірне підвищення концентрації sCD14 в сироватці крові від 4019,5±402,3 нг/мл до 14033,3±1211,3 нг/мл (P<0,05). Цілком ймовірно, пробіотичні бактерії індукують продукцію sCD14. Відзначався обернено-пропорційний кореляційний зв'язок між рівнем sCD14 у сироватці крові та активністю запального процесу в слизовій оболонці шлунка (СОШ) за даними ендоскопічного дослідження. Ми припускаємо, що високий рівень концентрації sCD14 сприяє елімінації ліпополісахариду (LPS) *H.pylori* і перешкоджає взаємодії LPS з Тол-подібним рецептором 4 (TLR4). Взаємодія комплексу LPS/LBP з достатньою кількістю солітабної форми sCD14 зумовлює його зв'язу-

вання і передачу сироватковим ліпопротеїнам високої щільності, що забезпечує елімінацію LPS з організму, і, таким чином, знижує виразність LPS-асоційованих ефектів.

За даними контрольного дихального «Хелік»-тесту, ефективність ерадикаційної терапії, поєднаної з пробіотичним препаратом, який містить штами *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, у дітей 1 групи була вищою і становила 90%, на відміну від дітей 2 групи (80%), де використовувалась тільки стандартна «потрійна» ерадикаційна терапія. Du Y.Q. та співавт. (2012) у своєму дослідженні також показали підвищення ефективності ерадикації на тлі прийому поряд зі стандартною «потрійною» терапією *Lactobacillus acidophilus* (81,6%), проти 61,5% без включення пробіотичного препарату [5].

#### ВИСНОВКИ

1. Застосування пробіотичного препарату, що містить *Lactobacillus acidophilus* (sp. L. gasseri), *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*, при лікуванні хелікобактерної інфекції сприяє підвищенню ефективності ерадикаційної терапії, запобіганню побічних ефектів антибактеріальної терапії.

2. В основі дії пробіотичних штамів препарату лежить протизапальний ефект, опосередкований впливом на неспецифічні механізми вродженого імунітету, що забезпечується молекулярним механізмом, відповідальним за індукцію синтезу sCD14, який перешкоджає порушенню взаємодії ліпополісахаридів *H.pylori* з TLR4.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров О.Є. Модуляція активності TLR4 епітеліоцитів слизової оболонки шлунка при хеліко-

бактерній інфекції / О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко // Соврем. педиатрия. – 2009. - №6(28). – С. 141-146.

2. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов– К.: Фирма малого друку, 2006. – 558 с.
3. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания /А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, И.Л. Высочина, Н.Ю.Завгородняя.- Одесса: «Изд-во ВМВ», 2011.– 265 с.
4. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: метод. рекомендации. - К., 1998. - 14 с.
5. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection / Y.Q. Du, T. Su, J.G. Fan [et al] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 43. – P. 6302-6307.
6. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32 / P.S. Hsieh, Y.C. Tsai, Y.C. Chen [et al.] // *Helicobacter.* – 2012. – Vol. 17, N 6. – P. 466-77.
7. Gotteland M. Modulation of *Helicobacter pylori* colonization with cranberryjuice and *Lactobacillus johnsonii* La1 in children / M. Gotteland, M. Andrews, M. Toledo // *Nutrition.* – 2008. – Vol. 24, N 5. – P.421-426.

8. *Helicobacter pylori* eradication: sequential therapy and *Lactobacillus reuteri* supplementation / C. Efrati, G. Nicolini, C. Cannaviello [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 43. – P. 6250-6254.
9. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children / S. Li, X.L. Huang, J.Z. Sui, [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2013. – N 10.
10. Vidal K. Lipoteichoic Acids from *Lactobacillus johnsonii* Strain La1 and *Lactobacillus acidophilus* Strain La10 Antagonize the Responsiveness of Human Intestinal Epithelial HT29 Cells to Lipopolysaccharide and Gram-Negative Bacteria / K. Vidal, A. Donnet-Hughes, D. Granato // *Infect Immun.* – 2002. – Vol. 70, N 4. – P. 2057-2064.
11. Zheng X. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis / X. Zheng, L.Lyu, Z.Mei // *Rev. Esp. Enferm Dig.* – 2013. –Vol. 105, N 8. – P. 445-453.

## REFERENCES

1. Abaturov AE, Gerasymenko ON, Vysochyna IL, Zavorodnyaya NYu. [Defensins and defensin-dependent diseases]. Odessa. 2011;265. Russian.
2. Antomonov MJu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. K.: Firma malogo druku. 2006;558. Russian.
3. Abaturov OYe, Gerasymenko OM. [Modulation of TLR4 epithelial cells of the gastric mucosa by *H. pylori* infection]. *Modern Pediatrics.* 2009;6(28):141-6. Ukrainian.
4. [Microbiological diagnosis dysbiosis: Guidelines]. Kiev. 1998;14. Russian.
5. Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, Guo CY, Xu P, Gong YF, Li ZS. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol.* 2012;18(43):6302-07. doi:10.3748/wjg.v18.i43.6302.
6. Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, Teh SF, Ou CM, King VA. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter.* 2012;17(6):466-77. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00992.x.
7. Gotteland M, Andrews M, Toledo M, Munoz L, Caceres P, Anziani A, Wittig E, Speisky H, Salazar G.

- Modulation of *Helicobacter pylori* colonization with cranberryjuice and *Lactobacillus johnsonii* La1 in children. *Nutrition.* 2008;24(5):421-6. doi: 10.1016/j.nut.2008.01.007.
8. Efrati C, Nicolini G, Cannaviello C, O'Sed NP, Valabrega S. *Helicobacter pylori* eradication: sequential therapy and *Lactobacillus reuteri* supplementation. *World J Gastroenterol.* 2012;18(43):6250-4. doi: 10.3748/wjg.v18.i43.6250.341.
9. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, Wang J, Xie L, Li TJ, He Y, Peng Q.L., Qin X., Zeng Z.Y. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr;* 2013.
10. Vidal K, Donnet-Hughes A, Granato D. Lipoteichoic Acids from *Lactobacillus johnsonii* Strain La1 and *Lactobacillus acidophilus* Strain La10 Antagonize the Responsiveness of Human Intestinal Epithelial HT29 Cells to Lipopolysaccharide and Gram-Negative Bacteria. *Infect Immun.* 2002;70(4):2057-64. doi: 10.1128/IAI.70.4.2057-2064.2002.
11. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(8):445-53.

Стаття надійшла до редакції  
03.04.2014



**І.В. Вихлюк,  
З.Р. Ожоган**

## **МЕТОДИКА ДІАГНОСТИКИ ТА ВІДНОВЛЕННЯ КУКСИ ЗУБА ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ НАХИЛУ ПРИ ДЕФЕКТАХ ТВЕРДИХ ТКАНИН І ЗАХВОРЮВАННЯХ ПАРОДОНТА**

*Івано-Франківський національний медичний університет  
кафедра ортопедичної стоматології  
(зав. – д. мед. н., проф. З.Р. Ожоган)  
вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76018, Україна  
Ivano-Frankivsk National Medical University  
Department of orthopaedic dentistry  
Galytska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine  
e-mail: ozh-zinoviy@yandex.ru*

**Ключові слова:** *корінь зуба, нахил зуба, захворювання пародонта, скловолоконні штифти*  
**Key words:** *tooth root, tooth inclination, periodontal disease, fiberglass posts*

**Реферат.** *Методика діагностики и восстановления культы зуба с разной степенью наклона при дефектах твердых тканей и заболеваниях пародонта. Вихлюк І.В., Ожоган З.Р. Потребность населения Украины в лечении разрушенной коронковой части зуба составляет 36-53% общего количества пациентов, а в практической стоматологии часто используются цельнолитые, индивидуально изготовленные штифтовые куksовые вкладки. Использование корней зубов для протезирования имеет ряд преимуществ и позволяет сохранить целостность зубного ряда, предотвращает преждевременную атрофию альвеолярной кости и возникновение зубочелюстных деформаций. Нами разработана и практически внедрена методика восстановления культы зуба при изменении ее оси при заболеваниях пародонта. При выполнении работы нами было проведено клиническое обследование 127 пациентов с имеющимися зубами и корнями зубов и заболеваниями пародонта. Определение параметров расположения зубов проводили по разработанной нами методике и с помощью предложенного устройства, определяющего угол наклона оси корня и его расстояния от окклюзионной плоскости зубного ряда. В результате проведенного нами исследования, путем измерения отклонений оси коронковой части зубов относительно зубной дуги было установлено, что отклонение от оси в вестибуло-оральном направлении преобладало в пределах 3-7° при 1 степени тяжести и - 8-11° при 2 степени тяжести генерализованного пародонтита. По результатам проведенных измерений и рентгенологических исследований можно утверждать, что корни с уклоном от 3° до 15°, предварительно эндодонтически подготовленные, пригодны к восстановлению адгезивными корнево-коронковыми системами в качестве опорных для ортопедических шинирующих конструкций зубных протезов.*

**Abstract.** *Methods of diagnosing and restoring teeth abutments with different degrees of inclination in hard tissue defects and periodontal diseases. Vyklyuk I.V., Ozhogan Z.R. The need of Ukrainian population in treating damaged parts of the tooth crown is 36-53 % of all patients, individually made root - casted cores are commonly used in practical dentistry. Using teeth roots for prosthesis has many advantages and allows to preserve integrity of the dentition, prevents premature atrophy of the alveolar bone and occurrence of dentoalveolar deformities. We have developed and practically implemented method of restoring tooth abutment by changing its axis in periodontal disease. During performing of the work we have carried out clinical examination of 127 patients with existing teeth and roots of teeth and periodontal disease. Defining of dentition parameters was performed by our method and by the proposed device, which determines angle of the root axis and its distance from the occlusal plane of dentition. As a result of our investigation, by measuring deviation of axis of crown tooth relatively dental arch, it was found that deviation from the axis in the vestibulo-oral direction prevailed within 3-7° in 1 degree of severity and 8-11° – in 2 degree of generalized periodontitis severity. By the results of measurements and X-ray examination one can ascertain that roots with inclination of 3° to 15°, previously prepared endodontically, are suitable to restoration with adhesive root - crown systems as the base for orthopedic splinting constructions of dentures.*

В ортопедичній стоматології розвиваються новітні методики лікування пацієнтів, зокрема відновлення коренів зубів, які в минулому підлягали видаленню. За даними ряду авторів, по-

треба населення України в лікуванні зруйнованої коронкової частини зуба становить 36-53% загальної кількості пацієнтів [5]. Крім цього, необхідним є вивчення особливостей клініки при

відсутності коронкової частини зуба, поєднаної із зубо-щелепними деформаціями і захворюваннями пародонта [2, 3].

У практичній стоматології найчастіше використовуються суцільнолиті, індивідуально виготовлені прямим чи непрямим методом коренево-куксові вкладки [4]. Використання коренів зубів для протезування має ряд переваг і дозволяє зберегти цілісність зубного ряду, запобігає передчасній атрофії альвеолярної кістки та виникненню зубо-щелепних деформацій. Після ендодонтичного лікування зубів із значними дефектами коронкової частини виникає необхідність застосування сучасних скловолоконних штифтових конструкцій, основною метою використання яких є відновлення коронкової частини зуба як опори для подальшої реставрації, повноцінне відновлення жувальної функції, мови, естетичного вигляду [8, 11, 12]. Однак на сьогоднішній день не запропоновано чіткого розподілу протипоказань та показань до застосування традиційних і сучасних коронково - кореневих адгезивних штифтових конструкцій [7, 9].

Поряд з цим, ми часто спостерігаємо руйнування коронкової частини зубів при захворюваннях пародонта, що супроводжується зміною осі коренів зубів – особливо у фронтальній ділянці. У бічних відділах при порушенні цілісності зубного ряду та виникненні зубо-щелепних деформацій найчастіше відбувається зміщення зубів та коренів у сторону дефекту (конвергенція). При аналізі клінічних результатів застосування скловолоконних, карбонових штифтів та суцільнолитих металевих коронково-кореневих вкладок у ряді наукових досліджень вказано на виникнення певних помилок та ускладнень, які часто призводять до втрати кореня зуба і зміни плану лікування [1]. Зокрема, в клініці ортопедичної стоматології виникають ситуації, які вимагають удосконалення штифтових конструкцій та методик відбудови кукси зуба із зміненою віссю. Тому актуальним на цей час є розробка і практичне впровадження науково-обґрунтованого підходу до відновлення кукси зуба при зміні його осі при захворюваннях пародонта, при якому враховується кут нахилу між кореневою і коронковою частинами зуба та зубною дугою.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування пацієнтів з дефектами твердих тканин зубів і захворюваннями пародонта, при яких спостерігається зміна осі зуба шляхом розробки методики відновлення кукси зуба із застосуванням сучасних адгезивних скловолоконних систем.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

При виконанні роботи нами було проведено клінічне обстеження 127 пацієнтів з наявними зубами та коренями зубів і захворюваннями пародонта. З метою діагностики стану тканин пародонта навколо збережених коренів і зубо-щелепної системи пацієнтів ми вивчали показники папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА), глибину пародонтальних кишень, рівень резорбції кісткової тканини з вестибулярної, оральної та апроксимальної ділянок [6]. Також проводили визначення кута нахилу осі зуба та його відстані від оклюзійної площини зубного ряду з метою підбору відповідного штифта. Клінічні дослідження доповнювали проведенням рентгенологічних досліджень, зокрема прицільної, ортопантомографії та комп'ютерної томографії. Отримані дані заносилися в розроблену нами «Карту обстеження хворого з дефектом коронкової частини зуба». Визначення параметрів розташування зубів проводили за розробленою нами методикою та за допомогою запропонованого пристрою, який визначає кут нахилу осі кореня та його відстані від оклюзійної площини зубного ряду [4]. Запропонований пристрій для визначення параметрів розташування зубів містить корпус, скомпонований з проградуєваним вузлом вимірювання із стопорним гвинтом. Корпус виконаний у формі вигнутої дуги із гнучкого циліндричного матеріалу, на якому є можливість поступового переміщення у горизонтальній площині вузла вимірювання, який виконаний у вигляді вимірювальної планки, оснащеної з обох горизонтальних сторін позначками лінійної шкали, і яка має горизонтальний проріз під корпус (дугу) та вертикальний проріз під еталонні штифти. Причому еталонні штифти виготовлені у вигляді набору металевих стержнів довжиною від 20 до 25 мм і діаметром від 0,8 до 2,5 мм. При вимірюванні пристрій встановлюється індивідуально до зубної дуги пацієнта, що дає змогу визначити кут нахилу осі зуба не тільки з однієї поверхні (вестибулярної), але й з оральної, а також з контактних поверхонь. При цьому, за рахунок наявності на вимірювальній планці лінійної шкали з обох сторін та застосування набору еталонних штифтів визначених розмірів, створюється можливість проводити необхідну корекцію під час проведення вимірювання безпосередньо в ротовій порожнині пацієнта.

Пристрій складається з корпусу 1 у формі дуги із гнучкого циліндричного матеріалу (дроту), на якому з можливістю поступового переміщення у горизонтальній площині влаштована



вимірювальна планка 2 із стопорним гвинтом 3 (рис. 1).

При цьому планка (2) оснащена з обох горизонтальних сторін позначками лінійної шкали 4, а також має горизонтальний проріз 5 під дугу та вертикальний проріз 6 під еталонні штифти 7. На рис.1 показано лінійну шкалу з однієї сторони й один еталонний штифт.

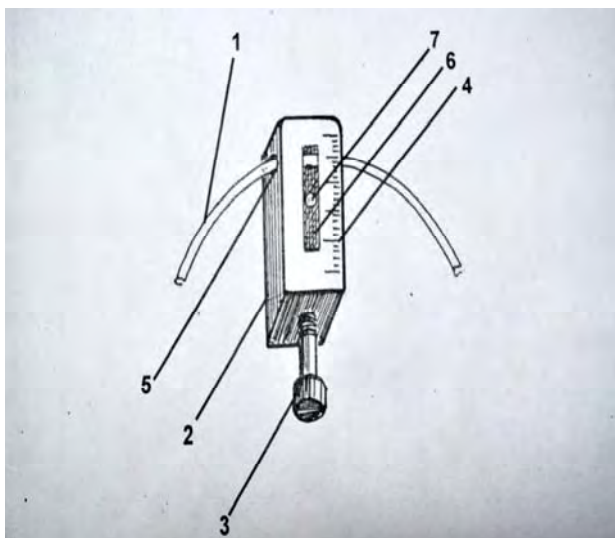


Рис. 1. Схематичне зображення пристрою для визначення параметрів розташування зубів

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При детальному клінічному обстеженні хворих та аналізі розроблених нами «Карт обстеження хворого із дефектом коронкової частини зуба» встановлено, що частота руйнувань коронкової частини зуба (більше 80%) становить 43% з числа осіб, які звернулись за ортопедичною допомогою. Відсутність коронкової частини зубів, що поєднується із захворюваннями пародонта, була виявлена у 95 хворих (74,8%) з 127 обстежених. При зубо-щелепних деформаціях відсутність коронкової частини зубів виявляли у 27,6% пацієнтів. При цьому руйнування коронкової частини більше 80%, поєднане із захворюваннями пародонта, яке зумовлюється відхиленням осі кореневої частини зуба по відношенню до зубної дуги, спостерігалось у 41,7%.

Визначення параметрів розташування зубів, а саме визначення кута нахилу осі кореня та його відстані від оклюзійної площини зубного ряду клінічно проводиться таким чином. У попередньо ендодонтично підготовлений кореневий канал встановлюється визначеного розміру один з набору еталонних штифтів, що підібраний до відповідної скловолоконної конструкції. Потім

пристрій корпусу у формі дуги встановлюється в порожнині рота пацієнта, а саме: безпосередньо дугу пристрою припасовують до зубної дуги пацієнта по ріжучих краях фронтальних зубів та за допомогою рідкого композиту фіксують її в чотирьох точках у ділянці бічних зубів. Далі вимірювальна планка шляхом переміщення по дузі встановлюється в проекції кореневого каналу (навпроти еталонного штифта) зруйнованого зуба та за допомогою стопорного гвинта фіксується в горизонтальному положенні. Встановлений таким чином пристрій дає змогу по відліку позначок лінійної шкали визначити відстань відхилення в міліметрах еталонного штифта до дуги пристрою, що відповідає відхиленню проекції коронкової частини кореня зуба від зубної дуги. Причому кут, що утворюється між вимірювальною планкою і еталонним штифтом, відповідає куту нахилу (зміни) осі зуба.

При проведенні вимірювань запропонованим нами пристроєм було отримано такі дані. При генералізованому пародонтиті 1 ступеня зміну осі коренів було виявлено у 22 пацієнтів – 41,5% (резорбція до 1/3 довжини кореня), на верхній щелепі – у 12 і на нижній щелепі – у 10 пацієнтів. При генералізованому пародонтиті 2 ступеня зміну осі коренів зубів було виявлено у 31 пацієнта – 58,5% (резорбція до 1/2 довжини кореня), на верхній щелепі – у 18 пацієнтів і на нижній щелепі – у 13.

Нами встановлено локалізацію зубів зі зміненою віссю при 1 ступені генералізованого пародонтиту, зокрема центральні різці верхньої щелепи у 4 пацієнтів, латеральні різці верхньої щелепи – у 6, ікла верхньої щелепи – у 2. На нижній щелепі виявлено змінену вісь різців у 6 пацієнтів, ікол - у 3 пацієнтів, премолярів - у 1 пацієнта.

При 2 ступені розвитку генералізованого пародонтиту виявлено центральні різці верхньої щелепи зі зміненою віссю у 6 пацієнтів, латеральні різці верхньої щелепи - у 8 пацієнтів, ікла верхньої щелепи - у 4 пацієнтів. На нижній щелепі змінену вісь різців виявлено у 7 пацієнтів, ікол - у 5 пацієнтів, премолярів - у 1 пацієнта.

Нами встановлено ступінь зміни осі коренів та зубів при 1 і 2 ступенях розвитку генералізованого пародонтиту. Зокрема, при 1 ступені розвитку генералізованого пародонтиту на верхній щелепі переважали параметри зміни осі зубів на 3-7° у 7 пацієнтів, у 4 пацієнтів - на 8-11°, та в 1 – на 12-15°. На нижній щелепі зміна осі зуба на 3-7° була виявлена у 6 пацієнтів, у 3 пацієнтів – на 8-11°, та в 1 пацієнта – на 12-15°.

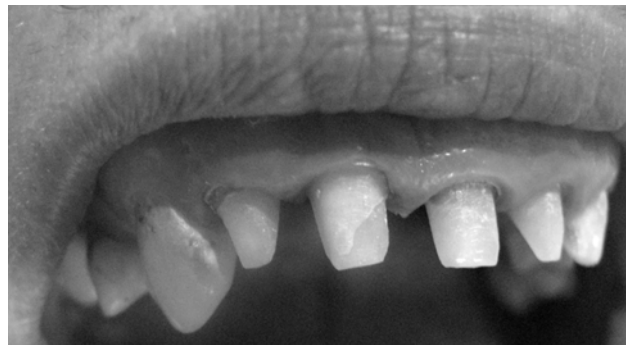
При 2 ступені розвитку генералізованого пародонтиту на верхній щелепі переважали параметри зміни осі зубів на 8-11° у 10 пацієнтів, у 3 пацієнтів - на 12-15°, у 4 – на 3-7°, та в 1 – більше 15°. На нижній щелепі зміна осі зуба на 3-7° була виявлена у 2 пацієнтів, у 7 пацієнтів – на 8-11°, у 3 пацієнтів – на 12-15°, та в 1 пацієнта – більше 15°.

Нами наведено клінічний приклад хворого А., діагноз – дефект твердих тканин 12, 11, 21, 22, 23, генералізований пародонтит 1 ступеня розвитку (рис. 2, 3). Проведено відбудову кукси фронтальних зубів верхньої щелепи зі зміненою віссю за допомогою скловолоконних штифтів.



**Рис. 2.** Змінена вісь фронтальних зубів верхньої щелепи у хворого А

Отже, при проведенні дослідження нами встановлено поширеність дефектів твердих тканин коронкової частини зубів, які потребують застосування штифтових конструкцій. Із застосуванням запропонованої нами методики вивчено варіанти нахилу вісі коренів при різних ступенях тяжкості генералізованого пародонтиту.



**Рис. 3.** Відбудовані кукси фронтальних зубів верхньої щелепи у хворого А

### ВИСНОВКИ

1. Нами запропоновано набір маркерів еталонних внутрішньокороневих штифтів, який містить коронкову і кореневу частину. Коронкова і коренева частина виготовлені зі скловолоконного матеріалу, причому коронкова частина виконана у формі циліндра довжиною до 7 мм, а коренева частина у формі конуса – довжиною 10 мм.

2. У результаті проведеного нами клінічного дослідження, шляхом вимірювання відхилень осі коронкової частини зубів відносно зубної дуги було встановлено, що відхилення від осі у вестибуло-оральному напрямку переважали в межах 3-7° при 1 ступені тяжкості генералізованого пародонтиту і - 8-11° при 2 ступені тяжкості генералізованого пародонтиту.

3. За результатами проведених вимірювань та рентгенологічними дослідженнями можна стверджувати, що корені з нахилом від 3° до 15°, які попередньо ендодонтично підготовлені, придатні до відновлення адгезивними коренево-коронковими системами як опорні для ортопедичних конструкцій, що застосовуються з метою шинування зубів при захворюваннях пародонта.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кассаро А. Теоретическое и экспериментальное исследование по поводу перелома в системе штифтовая вкладка / А. Кассаро, Д. Джерачи, А. Питини // Клинич. стоматология. – 2000. – № 2. – С. 26-30.  
2. Костенко Є.Я. Ортопедичне лікування зубів, зруйнованих нижче рівня ясен / Є.Я. Костенко, О.В. Павленко, В.І. Радько // Зубное протезирование. - 2008. - №2. - С. 17-21.  
3. Мінчик Йозеф. Лікування коронково-кореневого перелому зуба з використанням скловолоконного

штифта / Йозеф Мінчик, Маріан Туленко // Новини стоматології. – 2011. – №1. – С.37-38.  
4. Пат. 64768 Україна, А61С 7/00. Пристрій для визначення параметрів розташування зубів / І.В. Виклюк, З.Р. Ожоган, В.З. Обідняк. – № u 201005909; заявл. 17.05.2010; опубл. 25.11.2011, Бюл. №13.  
5. Персань В.С. Підсумки роботи стоматологічної служби Івано - Франківської області за 2006-2009 роки / В.С. Персань // Дентальні технології. – 2010. – Спец. вип. – С. 58-73.

6. Терапевтична стоматологія: підручник у 4 т. Т.3. Захворювання пародонта / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун [та ін.] – К.: Медицина, 2008. – 616 с.

7. Ali Nankali. Usage the New Post System with Insertion Ring / Ali Nankali // *Soveremenaia Stomatologia J.* – 2006. – Vol. 2, N 34. – P. 141-144.

8. Etienne Olivier. The use of adhesively attached post and cores in esthetic dentistry / Olivier Etienne, Jean-Claude Schoeffler // *ENDODONTIC PRACTICE.* – 2011. – N 12. – S. 6-9.

9. George Freedman. Next adhesive endodontics: a single-step obturation and post technique / George Freed-

man // *Compend Contin Educ Dent.* – 2004. – Vol. 25, N 10A. – P. 827-830.

10. Marcin Aluchna. Standardowe wkłady koronowo-korzeniowe w realizacji zalozen stomatologii minimalnie inwazyjnej / Marcin Aluchna // *Magazyn Stomatologiczny.* – 2012. – N 12, – P. 24-30.

11. Optipost ein optimiertes Wurzelstiftsystem / R. Marxkors, D. Marxkors, St. Neumneyer, H. Ahlers // *Die Quintessenz.* – 1997. – N 2. – S. 261.

12. Rainer Blankenburg. Stabil mit Stift / Rainer Blankenburg // *DENTAL MAGAZINC.* – 2008. – N 6. – P. 44-47.

## REFERENCES

1. Kassaro A, Dzherachi D, Pytyny A. [Theoretical and experimental research about the fracture system in the Pin]. *Klinicheskaya stomatologiya.* 2000;2:26-30. Russian.

2. Kostenko YeYa, Pavlenko OV, Radko VI. [Orthopaedic treatment of teeth decayed below the gum]. *Zubnoe protezirovanie.* 2008;2:17-21. Ukrainian.

3. Minchuk J, Tulenko M. [Treating of tooth crown-root fracture of using fiber glass post]. *Novyny stomatologii.* 2011;1:37-38. Ukrainian.

4. Vyklyuk I, Ozhogan Z, Obidnyak V. [Device for determining the parameters of dentition]. Ukraine patent UA64768; 2001. Nov 25. Ukrainian.

5. Persan VS. [Results of dental services of Ivano-Frankivsk Region 2006-2009 years]. *Dental'ni tehnologii'. Specvypusk.* 2010;58-73. Ukrainian.

6. Danylevskyy M, Borysenko A, Politun A. [Therapeutic dentistry. Parodontal disease]. K.: Medicina; 2008. Ukrainian.

7. Ali Nankali. Usage the New Post System with Ring Insertion. *Sovremennaya Stomatologiya Journal.* 2006;2(34):141-4.

8. Etienne Olivier, Jean-Claude Schoeffler. The use of adhesively attached post and cores in esthetic dentistry. *Endodontic practice.* 2011;12:6-9.

9. George Freedman. Next adhesive endodontics: a single-step obturation and post technique. *Compend Contin Educ Dent.* 2004;25(10A):827-30.

10. Marcin Aluchna. Standard crown-root cartridges used in assumptions minimally invasive dentistry. *Magazyn Stomatologiczny.* 2012;12:24-30.

11. Marxkors R, Neumneyer St, Marxkors D, Ahlers H. An OptiPost -optimized endodontic system. *Quintessenz.* 1997;2:261.

12. Rainer Blankenburg. Stable with post. *Dental magazine.* 2008;6:44-47.

Стаття надійшла до редакції  
08.01.2014



УДК 616.34-002:616.98-093-053.4:577.112.85

О.Є. Абатуров,  
Ю.Ю. Степанова

## ДИНАМІКА ЗМІН ВМІСТУ ЛАКТОФЕРИНУ ПРИ РОТАВІРУСНОМУ ГАСТРОЕНТЕРИТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики  
(зав. – д. мед. н., проф. О.Є. Абатуров)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE “Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine”  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: alexabaturov@yandex.ru

**Ключові слова:** діти раннього віку, ротавірусна інфекція, лактоферин  
**Key words:** infants, rotavirus infection, lactoferrin

**Реферат.** Динаміка змін вмісту лактоферину при ротавірусному гастроентериті у дітей раннього віку. Абатуров А.Є., Степанова Ю.Ю. В даній статті представлені результати дослідження, характеризуючі склад лактоферину в ротоглоточній рідині та сироватці крові. Метою даного дослідження було виявити закономірності впливу концентрації лактоферину в сироватці та ротоглоточній рідині на ступінь тяжкості течія ротавірусної інфекції у дітей в гострій періоді та періоді реконвалесценції. Обстежено 57 дітей раннього віку, у яких був діагностований ротавірусний гастроентерит. В ході даного дослідження виявлена зв'язок між концентрацією імунізаційного фактора лактоферину та тяжкістю течія ротавірусного ентериту. Обобщив літературні дані та результати власних досліджень, висказано припущення про можливість використання концентрації лактоферину ротоглоточній рідині як маркера тяжкості ротавірусної інфекції.

**Abstract.** Dynamic of changes of lactoferrin content in rotavirus infection in children of early age. Abaturov A.E., Stepanova Yu.Yu. The article presents data that characterize the content of lactoferrin in the oropharyngeal fluid and blood serum in infants during rotavirus gastroenteritis. The aim of this study was to identify patterns of influence of lactoferrin concentration in serum and oropharyngeal fluid on the severity of rotavirus infection in children in the acute phase and during convalescence period. The subjects were 57 infants with diagnosed rotavirus gastroenteritis. This study found a link between the concentration of lactoferrin immunoprotective factors and severity of rotaviral enteritis. The published data and results of own research suggest about possibility of using lactoferrin concentration of oropharyngeal fluid as a marker of severity of rotavirus infection.

Ротавірусна інфекція посідає домінуюче місце в структурі захворюваності гострими кишковими інфекціями, складаючи 60-75% усіх випадків інфекційних діарей у дітей, і лідирує за показниками летальності у дітей грудного і раннього віку в країнах, що розвиваються [2].

Особливу роль у неспецифічному захисті як респіраторного, так і кишкового тракту відіграє металозв'язуючий протеїн - лактоферин. Лактоферин (ЛФ) був ідентифікований у 1939 році в коров'ячому молоці, в 1960 році – у жіночому молоці, а в подальшому – в усіх екскретах екзокринних залоз [13].

Лактоферин (80 kDa) - залізосполучний глікопротеїн (ЛФ, LTF, лактоферин, GIG12, HLF2, інгібіруючий ріст білок 12), який є еволюційно наймолодшим представником сімейства трансферинів - катіоноактивних залізосполучних глікопротеїнів. Сімейство трансферинів також включає трансферин, овотрансферин,

меланотрансферин і інгібітор карбоангідрази. Ген ЛФ розташований на хромосомі 3 (3q21 - q23) (gene ID: 4057). Поліпептидний ланцюг молекули ЛФ, що складається з 692 амінокислотних залишків, згорнутий у дві симетричні гомологічні петлі, кожна з яких здатна зв'язати по одному іону  $Fe^{3+}$  і  $CO_3^{2-}$ . Лактоферин може зв'язувати не лише іони заліза, але й міді, цинку, марганцю, галію і, можливо, ванадію. Лактоферин представлений трьома молекулярними ізоформами - ЛФ- $\alpha$ , ЛФ- $\beta$ , ЛФ- $\gamma$ , дві з яких - ЛФ- $\alpha$ , ЛФ- $\beta$  - мають рибонуклеазну активність. Молекула ЛФ високо стійка до протеолітичної деградації трипсиноподібними ферментами [11].

ЛФ є присутнім практично в усіх біологічних рідинях людини. Найбільш високий рівень концентрації ЛФ відзначається в молозиві і молоці (3-7 мг/мл), у слізній рідині, сніні (1-4 мг/мл), бронхоальвеолярній рідині (0,1-1 мг/мл). У просвіті кишечника і репродуктивних органів

концентрація ЛФ значно нижча. Лактоферин має антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову і антипаразитарну дію [7].

ЛФ, як компонент першої лінії протиінфекційного захисту, проявляє як бактеріостатичну, так і бактерицидну дію, які переважно спрямовані проти грампозитивної флори. Бактеріостатична дія ЛФ зумовлена високим аффінітетом його молекули до іонів  $Fe^{3+}$ . Секвестрація заліза ЛФ призводить до зниження концентрації іонів  $Fe^{3+}$  в навколишньому мікросередовищі. Обмеження забезпечення залізом зумовлює інгібіцію зростання бактеріальних колоній [8].

Вважають, що ЛФ, зв'язуючись з вірусними структурними поліпептидами або з їх клітинними рецепторами макроорганізму, просторово роз'єднує інфекційний агент і рецептор [5]. Лактоферин чинить інгібіруючу дію і на ротавіруси, ВІЛ, віруси гепатиту В, С, цитомегаловіруси [6]. Показано, що апо-ЛФ (збіднений залізом ЛФ) і голо-ЛФ (насичений залізом ЛФ) коров'ячого молока інгібують реплікацію ротавірусу [9]. Зміни вмісту ЛФ в ротоглотковому секреті і сироватці крові, що відбуваються під час ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, в доступній нам науковій літературі практично не висвітлені.

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки змін вмісту лактоферину в ротоглотковій рідині і сироватці крові у дітей раннього віку під час ротавірусної інфекції.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим наглядом знаходилося 57 дітей дошкільного віку з ротавірусною діареєю - 30 хлопчиків (52,6%) і 27 дівчаток (47,4%). Середній вік хворих становив  $2,4 \pm 1,3$  року. Етіологічний діагноз ротавірусного гастроентериту в усіх обстежених дітей був верифікований на підставі позитивного результату Сіто-тесту, який полягає у виявленні за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) антигенів ротавірусу у фекаліях пацієнта. Клінічне спостереження за хворими дітьми проводилося з моменту вступу до стаціонару і до закінчення стаціонарного лікування. До критеріїв тяжкості стану були віднесені такі показники: вираженість синдрому інтоксикації, частота стільця і блювоти протягом доби, показники температурної реакції, наявність і ступінь вираженості симптомів зневоднення.

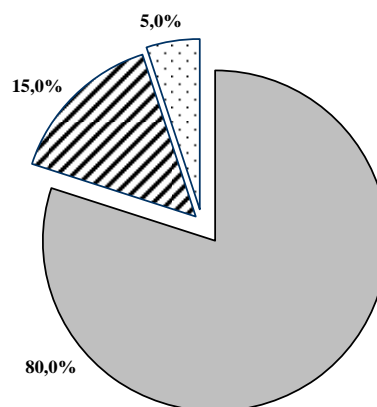
Лабораторні методи діагностики включали загальноклінічні аналізи крові і сечі в динаміці захворювання, визначення рівня глюкози капілярної крові, копрологічне дослідження. Для

виключення бактерійних діарей проводилися бактеріологічні дослідження калу.

Зміст ЛФ в ротоглотковій рідині і сироватці крові визначали за допомогою ІФА із специфічністю 100% і чутливістю 10 нг/мл. Математична обробка даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою статистичних програм "Statgraf". Достовірність відмінностей оцінювалася у випадках нормального розподілу статистичних даних за допомогою t-критерію Стьюдента і у випадках розподілу, відмінного від нормального, за допомогою критерію Манна-Уїтні.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За ступенем тяжкості ротавірусного гастроентериту обстежені хворі розподілились таким чином (рис).



- середнього ступеня тяжкості
- ▨ тяжкого ступеня тяжкості
- ▤ легкого ступеня тяжкості

#### Розподіл хворих за ступенем тяжкості ротавірусного гастроентериту

При дослідженні концентрації ЛФ в ротоглотковій рідині у дітей раннього віку, хворих на ротавірусний гастроентерит, встановлено, що в гострий період вона в середньому становила  $2510,4 \pm 238,1$  нг/мл, що у 3,4 разу більше здорових дітей того ж віку (згідно з даними В.В. Базарного, 2012 [1]) та зберігалася високою і в період реконвалесценції –  $2388,8 \pm 656,8$  нг/мл (у 3,2 разу більше здорових) (табл.). Підвищення відзначалось у більшості досліджуваних спостережень.

Отримані дані вказують на те, що розвиток ротавірусної інфекції супроводжується посиленням продукції ЛФ, яка не слабшає і до періоду реконвалесценції. Відомо, що взаємодія патоген-

асоційованих молекулярних структур (РАМР) інфекційних агентів з Toll-подібними рецепторами (TLR) епітеліоцитів і макрофагів активує продукцію хемокінів і адгезинів, що рекрутують у місці ураження циркулюючі нейтрофіли. Нейтрофіли є основними клітинами, які синтезують

ЛФ, накопичуючи його в цитоплазмі у вторинних гранулах. Лактоферин, що вивільнився з гранул, покидає нейтрофіли за допомогою механізму апарату Гольджи і проявляє виражену активність проти бактерій, вірусів, грибів і простих [10].

**Вміст ЛФ в ротоглотковій рідині та сироватці крові у дітей раннього віку з ротавірусною інфекцією (M±m)**

Показник	Гострий період ротавірусної інфекції	Період реконвалесценції ротавірусної інфекції	Здорові діти
ЛФ у ротоглотковій рідині (нг/мл)	2510,4±238,1	2388,8±656,8	750,0±150,0 [1]
ЛФ у сироватці крові (нг/мл)	1187,1±281,2	1107,1±307,0	547,5-700,1 [3]

Лактоферин синтезується не лише нейтрофілами, але й епітеліальними клітинами підслизових залоз. В епітеліальних клітинах ЛФ не накопичується в цитоплазмі, і, вивільняючись з клітини, розташовується безпосередньо на апікальній зовнішній поверхні мембрани епітеліоцита. Ймовірно, підвищення рівня ЛФ в ротоглотковій рідині, що спостерігається під час вірусної інфекції у дітей, відбиває загальну захисну реакцію епітелію травного тракту.

Щодо концентрації ЛФ в сироватці крові у дітей під час гострого ротавірусного гастроентериту, то також в середньому спостерігалось підвищення, але менш виражене. Так, у гострий період та період реконвалесценції вміст приблизно в 1,5-2 рази перевищив здорових.

При вивченні взаємозв'язків концентрації ЛФ з тяжкістю ротавірусного гастроентериту встановлено такі кореляційні відношення: чим вище був вміст ЛФ в сироватці крові, тим тяжче перебігало захворювання ( $r=0,54$ ;  $p<0,05$ ), що співпадає з даними деяких інших дослідників, які також встановили, що вміст ЛФ пов'язаний з тяжкістю перебігу ротавірусної інфекції. Зворотна залежність, при чому з високою тісністю кореляції, спостерігалась між концентрацією ЛФ

в ротоглотковому секреті та тяжкістю ротавірусної інфекції: чим вище був рівень концентрації ЛФ в ротоглотковому секреті на початку захворювання, тим легше перебігав ротавірусний гастроентерит у подальшому ( $r=-0,72$ ;  $p<0,01$ ), що також підтверджує роль ЛФ як імунозахисного чинника. Згідно з літературними даними, щоденне призначення ЛФ щурам з експериментальною ротавірусною інфекцією зменшує вираженість гострого гастроентериту і модулює імунну відповідь проти патогена [12].

**ВИСНОВКИ**

1. Розвиток ротавірусної інфекції у дітей супроводжується підвищенням концентрації лактоферину в ротоглотковому секреті в 3,4 разу та сироватці крові в 1,5-2 рази.
2. Перебіг ротавірусного гастроентериту залежить від рівня концентрації лактоферину: високий рівень концентрації ЛФ в ротоглотковому секреті на початку захворювання асоціюється з легким перебігом гастроентериту у дітей.
3. Вміст лактоферину в ротоглотковому секреті можна використовувати як маркер тяжкості ротавірусного гастроентериту.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Базарный В.В. Лактоферрин ротовой жидкости: клинико-диагностическое значение при патологии желудочно-кишечного тракта / В.В. Базарный // Новости "Вектор-Бест" – 2012. – № 1(63). – С. 12–13.  
 2. Мазанкова Л.Н. Ротавирусная инфекция у детей на современном этапе: клиника, диагностика, лечение / Л.Н. Мазанкова, Н.О. Ильина // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 43–49.  
 3. Содержание лактоферрина сыворотки крови при вирусном гепатите А у детей / З.А. Хохлова,

А.А. Сарыглар, О.Ф. Лыкова [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 2011. – № 3. – С. 14–16.  
 4. Actor J.K. Lactoferrin as a natural immune modulator / J.K. Actor, S.A. Hwang, M.L. Krusel // Curr. Pharm. Des. – 2009. – Vol. 15, N 17. – P. 1956–1973.  
 5. Antiviral activity of lactoferrin towards naked viruses / L. Seganti, A.M. Di Biase, M. Marchetti [et al.] // Biometals. – 2004. – Vol. 17, N 3. – P. 295–299.  
 6. Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule / F. Berlutti, F. Pantanella, T. Natalizi

[et al.] // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16, N 8. – P. 6992-7018.

7. Ballard O. Human milk composition: nutrients and bioactive factors / O. Ballard, A.L. Morrow // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2013. – Vol. 60, N 1. – P. 49–74.

8. Beddek A.J. The lactoferrin receptor complex in Gram negative bacteria / A.J. Beddek, A.B. Schryvers // *Biometals*. – 2010. – Vol. 23, N 3. – P. 377–386.

9. Gifford J.L. Structural characterization of the interaction of human lactoferrin with calmodulin / J.L. Gifford, H. Ishida, H.J. Vogel // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 12. – P. e51026.

10. Involvement of bovine lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of

rotavirus infection / F. Superti, R. Siciliano, B. Rega [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2001. – Vol. 1528, N 2-3. – P. 107–115.

11. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview / I.A. García-Montoya, T.S. Cendón, S. Arévalo-Gallegos [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2012. – Vol. 1820, N 3. – P. 226–236.

12. Supplementing suckling rats with whey protein concentrate modulates the immune response and ameliorates rat rotavirus-induced diarrhea / F.J. Pérez-Cano, S. Marín-Gallén, M. Castell [et al.] // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138, N 12. – P. 2392–2398.

13. Vogel H.J. Lactoferrin, a bird's eye view / H.J. Vogel // *Biochem. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 90, N 3. – P. 233–244.

## REFERENCES

1. Bazarniy VV. [Lactoferrin oral fluid: clinical and diagnostic value in the pathology of the gastrointestinal tract] *Novosty "Vector-Best"*. 2012;1(63):12-13. Russian.

2. Mazankova LN, Ilyina NO. [Rotavirus infection in children at the present stage: clinical features, diagnosis, treatment] *Voprosy prakticheskoy pedyatrii*. 2010;5(6):43-49. Russian

3. Hohlova ZA, Saryglar AA, Lykova OF. [Lactoferrin content of blood serum in viral hepatitis A in children] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostica*. 2011;3:14-16. Russian.

4. Actor JK, Hwang SA, Kruzel ML. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr. Pharm. Des.* 2009;15(17):1956-73.

5. Seganti L, Di Biase AM, Marchetti M, Pietrantoni A, Tinari A, Superti F. Antiviral activity of lactoferrin towards naked viruses. *Biometals*. 2004 Jun;17(3):295-9.

6. Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, Frioni A, Paesano R, Polimeni A, Valenti P. Antiviral properties of lactoferrin—a natural immunity molecule. *Molecules*. 2011 Aug 16;16(8):6992-7018.

7. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74.

8. Beddek AJ, Schryvers AB. The lactoferrin receptor complex in Gram negative bacteria. *Biometals*. 2010;23(3):377-86.

9. Gifford JL, Ishida H, Vogel HJ. Structural characterization of the interaction of human lactoferrin with calmodulin. *PLoS One*. 2012;7(12):e51026.

10. Superti F, Siciliano R, Rega B, Giansanti F, Valenti P, Antonini G. Involvement of bovine lactoferrin metal saturation, sialic acid and protein fragments in the inhibition of rotavirus infection. *Biochim Biophys Acta*. 2001;1528(2-3):107-15.

11. García-Montoya IA, Cendón TS, Arévalo-Gallegos S, Rascón-Cruz Q. Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(3):226-36.

12. Pérez-Cano FJ, Marín-Gallén S, Castell M, Rodríguez-Palmero M, Rivero M, Castellote C, Franch A. Supplementing suckling rats with whey protein concentrate modulates the immune response and ameliorates rat rotavirus-induced diarrhea. *J Nutr.* 2008;138(12):2392-8.

13. Vogel HJ. Lactoferrin, a bird's eye view. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(3):233-44.

Стаття надійшла до редакції  
25.04.2014



УДК 616.125-089.168-008.313

**О.А. Єпанчинцева**

## ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ФІБРИЛЯЦІЯ ПЕРЕДСЕРДЬ

ДУ «Інститут серця МОЗ України»  
вул. Братиславська, 5а, Київ, 02660, Україна  
Bratyslav'ska str., 5a, Kiev, 02660, Ukraine  
e-mail: epanoly@yandex.ua

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, аортокоронарне шунтування, післяопераційна фібриляція передсердь, серцево-судинний ризик, ускладнення

**Key words:** ischemic heart disease, coronary artery bypass, post-operative arterial fibrillation, cardio-vascular risk, complications

**Реферат.** Послеоперационная фибрилляция предсердий. Епанчинцева О.А. Послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых распространенных осложнений после кардиохирургических вмешательств. Она влияет на длительность пребывания в стационаре, частоту возникновения инсультов и послеоперационную летальность. Основными факторами возникновения ФП в послеоперационном периоде являются возраст, пол, размеры левого предсердия, наличие ФП перед операцией. Наиболее эффективными и испытанными средствами профилактики ФП при осуществлении аортокоронарного шунтирования являются бета-блокаторы и амиодарон. Во многих случаях показаны статины, блокаторы ренин - ангиотензиновой системы. Тактика ведения больных с ПОФП и степень неотложности восстановления синусового ритма определяются состоянием гемодинамических показателей. При нестабильном состоянии гемодинамики осуществляется электрическая кардиоверсия.

**Abstract. Postoperative atrial fibrillation. Yepanchintseva O.A.** Postoperative arterial fibrillation (AF) is one of the most common complication after cardiac surgery. POAF affect the length of hospital stay, incidence of postoperative stroke and mortality. The main factors of postoperative AF include age, gender, left atrial size, presence of AF before surgery. The most effective drugs to prevent POAF are beta-blockers and amiodarone. In many cases statins, blockers of the renin -angiotensin system are prescribed. Clinical management of patients with POFP and urgency of restoring sinus rhythm are determined by hemodynamic parameters. In unstable hemodynamic condition electrical cardioversion is performed.

Порушення ритму серця є частим ускладненням ішемічної хвороби серця, які значно обтяжують перебіг захворювання, визначають прогноз і нерідко призводять до смерті пацієнта. Фібриляція передсердь після кардіохірургічних втручань (ПОФП) є частим ускладненням (за різними даними, частота виникнення ПОФП після ізольованого аортокоронарного шунтування (АКШ) коливається від 22 до 43%). Наявність ПОФП асоціюється з підвищенням ризику виникнення небезпечних для життя серцево-судинних подій, таких як порушення мозкового кровообігу, гостра серцева недостатність, а також збільшенням тривалості госпіталізації кардіохірургічних хворих. Значна поширеність ПОФП, тенденція до формування персистуючих епізодів, а також можливість виникнення її фатальних та інвалідизуючих ускладнень зумовлюють очевидну потребу в узгодженні підходів до стратифікації ризику, лікуванні та профілактики фібриляції передсердь (ФП), асоційованої з кардіохірургічними втручаннями, зокрема, АКШ.

### Поширеність

За різними даними, частота виникнення ПОФП після операції ізольованого АКШ коли-

вається від 22 до 43% [2, 26, 44, 66]. У багаточетровому проспективному дослідженні з участю 4657 пацієнтів після АКШ, ФП була зареєстрована в 32,2% хворих [2]. У випадку протезування клапанів серця ФП виникла в 50% пацієнтів, а при поєднанні реваскуляризації з клапанним протезуванням – у 63% випадків [12, 66]. В іншому аналізі результатів хірургічних втручань у 3855 пацієнтів ФП спостерігалась після ізольованого АКШ у 25%, при протезуванні аортального клапана – в 33% випадків, мітрального клапана – в 49%, при поєднанні АКШ з протезуванням аортального клапана – в 36%, а з протезуванням мітрального клапана – в 60% пацієнтів [12]. Переважно ФП з'являється у перші 4-6 діб після операції АКШ, причому в 70% випадків – на другу або третю добу [2, 14, 16, 46].

### Механізми і фактори ризику

Визнаний механізм формування ФП загалом – множинне випадкове мікрорентрі у передсердях. Стійкість аритмії визначається значною кількістю кругових хвиль, зменшенням рефрактерних періодів та швидкості проведення імпульсу у передсердях, переважно – на фоні структурних



змін, викликаних основним серцевим захворюванням. Важливий запускаючий фактор ФП – дисбаланс симпатичних і парасимпатичних впливів.

Специфічною особливістю механізмів виникнення ФП після хірургічної реваскуляризації міокарда є поєднання дії різноманітних тригерів. Значну роль можуть відігравати рефлекторна активація симпатичної нервової системи, періопераційне застосування ізотропних засобів, гіпотермія, дисбаланс електролітів, оксидантний стрес, анемія, біль, гарячка, гіпоглікемія, а також перикардит, зумовлений перикардіотомією [68]. Існує гіпотеза, що швидкі зміни температури передсердь під час кардіоплегії та після неї можуть підвищувати електричну активність серця та його чутливість до виникнення аритмій [9]. Але основним субстратом ФП після операції АКШ є масивне ураження серцевого м'яза з формуванням електрофізіологічних змін у міокарді передсердь. Очевидно, будь-який стан, який провокує патологічний автоматизм у передсердях і здатний спричинити негомогенність рефрактерних періодів у міокарді передсердь, сприяє виникненню порушень серцевого ритму загалом і особливо – ФП [5, 7, 43]. В узгоджених рекомендаціях ACC/AHA/ESC (2006) в якості предикторів розвитку післяопераційної ФП названі вік, чоловіча стать, прийом дігосину, супутні захворювання периферичних артерій, хронічні захворювання легень, клапанні вади серця, збільшення лівого передсердя, попереднє оперативне втручання на серці, припинення прийому бета-блокаторів, наявність перикардиту та передсердних тахіаритмій [4, 5, 26].

З метою визначення пріоритетів лікування та профілактики фактори ризику розвитку ФП після операцій АКШ логічно розподілити на передопераційні, інтраопераційні та післяопераційні (табл.) [14]. Серед передопераційних факторів найвагомим предиктором виникнення ФП є вік. У пацієнтів старше 70 років частота виникнення післяопераційної ФП становить 53% [2, 11, 12, 46]. Іншим суттєвим демографічним чинником є стать пацієнтів: у чоловіків ризик розвитку ФП на 60% більший, ніж у жінок [46]. Важливо зважати також на дані анамнезу: у випадку зареєстрованої раніше ФП ризик ПОФП збільшується удвічі [2]. Проведені дослідження дозволили звернути увагу на зв'язок ФП з атеросклеротичним ураженням правої коронарної артерії, що можна пояснити супутньою ішемією синусового вузла. В одному з проведених досліджень у чоловіків віком понад 70 років зі стенозом правої коронарної артерії ризик

виникнення ФП перевищив 70% [59]. За даними Bramer S., який проаналізував 6788 пацієнтів після кардіохірургічних втручань, індекс маси тіла, вік і чоловіча стать є незалежними факторами ризику для ПОФП [38]. Існують дані про вплив рівня глікозильованого гемоглобіну на ризик виникнення ПОФП у пацієнтів без використання штучного кровообігу [48]. У ретроспективному клінічному аналізі 757 пацієнтів, яким проводилась АКШ 2005 – 2006 рр., було встановлено, що прийом іАПФ чи сартанів до операції значно знижував ризик виникнення ПОФП [18].

Важливими інтраопераційними факторами є час перетискання аорти (кожні додаткові 15 хвилин збільшують ризик ФП на 6%), здійснення супутнього протезування аортального і, особливо, мітрального клапана, необхідність у внутрішньоаортальній балонній контрпульсації тощо [2, 12, 16, 43]. Суперечливими є дані щодо впливу на виникнення ПОФП використання штучного кровообігу (ШК). За даними одного мета-аналізу, при АКШ на працюючому серці ризик виникнення ПОФП був нижчим, ніж при використанні ШК [56]. Але в іншому мета-аналізі такої відмінності не спостерігали [15, 28]. Ще в одному дослідженні з участю 670 пацієнтів ФП виникла у 16,1% пацієнтів після АКШ з використанням ШК і в 14,6% у пацієнтів після АКШ без ШК (відмінності не достовірні) [13]. У рандомізованому дослідженні за участі 2103 пацієнтів стратегія реваскуляризації не впливала на розвиток фібриляції передсердь після операції [45]. Очевидно, певну роль у виникненні ПОФП можуть відігравати також вид наркозу та використання кардіоплегічного розчину.

Нарешті, основними післяопераційними факторами, які сприяють виникненню ФП, є дихальна недостатність, переливання еритроцитарної маси [46, 55], а також встановлення дренажу в перикард, рівень центрального венозного тиску і ступінь залишкової легеневої гіпертензії.

#### **Ускладнення**

Виникнення ФП після кардіохірургічних втручань супроводжується збільшенням смертності [2, 12, 44, 45, 46, 66, 68], частоти гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) [12, 46, 63] та тривалості стаціонарного лікування [2, 12]. У дослідженні з участю 757 пацієнтів ПОФП достовірно збільшила тривалість перебування в стаціонарі [17]. За даними Najmeddine та співавторів, ПОФП достовірно збільшує серцево – судинну захворюваність та смертність, особливо це стосується тромбоемболічних ускладнень та інсультів. Це, в свою чергу, збільшує тривалість та вартість лікування таких пацієнтів [34]. У

дослідженні з участю 4657 пацієнтів смертність у пацієнтів з ФП після АКШ становила 4,7 %, без ФП – 2,11% ( $p < 0,001$ ); тривалість госпіталізації – відповідно 7 і 9 днів ( $p < 0,001$ ). Серед пацієнтів з

ПОФП випадки ГПМК протягом 30 днів після операції АКШ зареєстровані в 10%, 2 років – у 18,8%, 5 років – у 22,5 %, тоді як у пацієнтів без ПОФП – відповідно в 1,2%, 3,8% та 6,9% [44, 62, 63].

## Фактори ризику виникнення ФП після операції АКШ [10, 12, 14, 16, 24, 39, 43, 48, 55]

Групи факторів	Фактори ризику
Передопераційні	Вік Стать Індекс маси тіла Артеріальна гіпертензія Зареєстрована раніше ФП Повторні кардіохірургічні втручання Застійна серцева недостатність Хронічні обструктивні захворювання легень Стеноз правої коронарної артерії Периферичний атеросклероз Гіпертрофія лівого шлуночка Збільшення лівого передсердя Ниркова недостатність Тахікардія Атеросклероз аорти Відсутність профілактичної антиаритмічної терапії Знижена фракція викиду лівого шлуночка Відміна бета-блокаторів, статинів, ІАПФ або сартанів Ожиріння, метаболічний синдром Рівень глікозильованого гемоглобіну
Інтраопераційні	Час перетискання аорти Системна гіпотермія Бікавальна каноюляція вен та легенева венозна вентиляція Періопераційне введення інотропних засобів Використання кардіоплегічних розчинів Втручання на трикуспідальному клапані
Післяопераційні	Переливання еритроцитарної маси Дихальна недостатність Встановлення дренажу в перикард Рівень центрального венозного тиску Ступінь залишкової легеневої гіпертензії Відсутність прийому статинів, бета – блокаторів, інгібіторів АПФ в ранні терміни після кардіохірургічних втручань

### Профілактика

Пошук шляхів профілактики ФП після операції АКШ був предметом багатьох контрольованих досліджень. На цей час існують дані про можливість зменшення частоти виникнення ФП на фоні до- і післяопераційного прийому бета-блокаторів (ББ), аміодарону, соталолу, інгібіторів ангіотензину-перетворюючого ферменту (ІАПФ), статинів; крім того, застосовувалась післяопераційна корекція рівня калію, магнію, а також терапія стероїдними та нестероїдними протизапальними засобами [2-5, 14, 16, 24, 26, 42, 46, 60]. В окремих ситуаціях у пацієнтів з високим ступенем ризику виникнення ПОФП під час кардіохірургічного втручання можуть бути проведені процедури *maze* або катетерна ізоляція легеневих вен [4].

### Бета-блокатори

Із традиційних засобів лікування ІХС імовірність ПОФП насамперед можуть зменшувати препарати з групи ББ. Їх профілактичний ефект пояснюють зменшенням аритмогенних впливів катехоламінів та протидією накопиченню іонів кальцію в ішемізованому міокарді. За даними першого з опублікованих мета-аналізів щодо профілактичного застосування ББ перед АКШ, частота виникнення ПОФП на фоні прийому ББ становила 8,7%, тоді як без ББ – 34% ( $p < 0,0001$ ) [52]. У мета-аналізі результатів 27 досліджень з участю 3840 пацієнтів, які перенесли операцію АКШ або АКШ із супутнім протезуванням клапанів, ПОФП виникла в 19% пацієнтів, які приймали ББ і в 33% - у контрольній групі ( $p=0,00001$ ) [29]. Успішна профілактика ПОФП

на фоні прийому ББ асоціювалася зі зменшенням летальності (відповідно 3,4 і 2,8%,  $p < 0,001$ ) [47].

У рекомендаціях ACC/AHA/ESC вказано на необхідність рутинного використання ББ в перед- та ранній післяопераційний періоди для профілактики ФП при здійсненні операцій реваскуляризації [4]. Отже, всім пацієнтам, яким планується операція АКШ і в яких немає протипоказань, необхідне перед- та післяопераційне призначення ББ [3, 4, 14, 29, 42, 47, 52].

#### *Аміодарон*

Серед доступних антиаритмічних препаратів аміодарон є найкраще вивченим і, очевидно, найбезпечнішим серед специфічних антиаритмічних засобів профілактики ПОФП. У дослідженні PARABEAR в групі аміодарону випадки ПОФП зустрічались достовірно рідше, порівняно з плацебо (відповідно 15,3% і 25,1%,  $p < 0,001$ ). Втім не спостерігалось різниці між групами щодо тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі [53]. У мета-аналізі з включенням 3295 пацієнтів застосування аміодарону забезпечило зменшення кількості випадків ФП у післяопераційному періоді, порівняно з групами пацієнтів, які не отримували антиаритмічних засобів (відповідно, 21 і 53%,  $p < 0,0001$ ), що супроводжувалось зниженням ступеня ризику неврологічних ускладнень: транзиторних ішемічних атак та інсультів. Прийом аміодарону асоціювався також з достовірним зменшенням кількості епізодів шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків. Втім, зниження смертності при лікуванні аміодароном не досягло рівня статистичної достовірності [1]. В іншому мета-аналізі показано суттєвий вплив прийому аміодарону не лише для профілактики виникнення ПОФП, а й для зниження смертності та тривалості перебування в стаціонарі [7].

У сукупному аналізі результатів 9 досліджень з участю 1384 кардіохірургічних пацієнтів застосування аміодарону дозволило суттєво зменшити кількість випадків ПОФП (22,5 % на фоні аміодарону і 37 % – у контрольній групі,  $p < 0,00001$ ) [29]. Профілактичне застосування аміодарону потрібно починати принаймні за тиждень до хірургічного втручання. Якщо немає протипоказань до призначення ББ, ці препарати доцільно призначати в комбінації, що сприяє потенціації їх антиаритмічного ефекту [7]. У здійсненому нещодавно мета-аналізі результатів 14 рандомізованих контрольованих досліджень з участю 2864 пацієнтів не було виявлено залежності ефекту аміодарону для профілактики ПОФП від дози препарату [6]. Тому звичайно при профілактичному прийомі аміодарону перед опера-

цією АКШ застосовують мінімально ефективні дози препарату.

#### *Соталол та інші антиаритмічні засоби*

У восьми дослідженнях з участю 1294 пацієнтів кількість випадків ФП становила 17% у групі соталолу і 37 % – у контрольній групі ( $p < 0,00001$ ) [29]. Втім, доцільність призначення соталолу для профілактики ПОФП не є однозначною. Порівнянню ефективності соталолу та ББ для попередження розвитку ФП після АКШ був присвячений аналіз результатів семи рандомізованих досліджень. У п'яти з них виявлено переваги соталолу порівняно з ББ, у двох достовірної відмінності не було [41]. В інших дослідженнях не було виявлено суттєвої різниці ефективності профілактичного застосування соталолу та ББ [14]. Крім того, на відміну від ББ, у жодному дослідженні не було доведено зменшення смертності при профілактичному прийомі соталолу. Слід зважати на відомі застереження щодо можливих аритмогенних ефектів соталолу, імовірність яких суттєво зростає у пацієнтів зі структурними серцевими захворюваннями.

Антагоністи кальцію не мають переваг щодо профілактики ПОФП порівняно з соталолом, ББ та аміодароном, але за наявності протипоказань до вказаних препаратів можуть бути застосовані в якості засобів резерву. Натомість, з огляду на потенційний аритмогенний ефект, препарати класів 1a та 1c не можуть бути рекомендовані для профілактики ПОФП після АКШ [42]. Дігоксин в якості монотерапії не виявив значущого ефекту для попередження ПОФП [35].

#### *Стероїдні гормони*

Про можливу роль запалення в патогенезі ПОФП свідчить зв'язок між післяопераційним рівнем С-реактивного протеїну і розвитком ПОФП [27, 64]. Гістологічна картина при біопсії серцевого м'яза нагадує таку в пацієнтів з міокардитом. Високі рівні СРБ у пацієнтів з синусовим ритмом дозволяють передбачити вищий ризик виникнення ФП у майбутньому. Натомість, короткотривале застосування стероїдних гормонів високоефективне для профілактики ПОФП. В одному з досліджень ПОФП виникла у 21% пацієнтів при лікуванні стероїдними гормонами і в 51% пацієнтів – у групі плацебо ( $p = 0,003$ ) [33]. Мета-аналіз 9 рандомізованих, контрольованих досліджень також виявив ефект кортикостероїдів для профілактики ПОФП після кардіохірургічних втручань та для зменшення тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі [6].

#### *Статини*

Ефективність статинів для попередження ПОФП доведена в багатьох клінічних

дослідженнях. Антиаритмічний ефект статинів можна пояснити їх впливом на запалення, антиоксидантними властивостями, стабілізацією іонних каналів, корекцією ендотеліальної дисфункції [27, 40, 61]. У першому рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні ARMYDA-3 виявили значне зниження частоти ПОФП, тривалості перебування в стаціонарі ( $p=0,001$ ) та рівня С-реактивного протеїну ( $p=0,01$ ) при профілактичному прийомі аторвастатину в дозі 40 мг на добу протягом тижня перед операцією на серці. Результати цього дослідження свідчили про незалежний ефект препарату з групи статинів для попередження ПОФП [54]. У великому ретроспективному восьмирічному спостереженні, в якому проаналізовані результати лікування 3829 пацієнтів, прийом статинів перед кардіохірургічними втручаннями асоціювався зі зменшенням захворюваності та смертності. Втім, ефект статинів не був статистично достовірним у пацієнтів, яким здійснювали втручання на клапанах серця [42]. Відповідно до бази даних Кокранівського співтовариства, доопераційний прийом статинів значно знижував рівень ПОФП та також зменшував тривалість перебування як у реанімації, так і в стаціонарі, хоча й не впливав на періопераційну летальність, розвиток інсультів, інфарктів та гостру ниркову недостатність [49]. Наголосимо також, що ефект статинів для профілактики ПОФП не залежав від доз препаратів [54].

### *Поліненасичені жирні кислоти*

Окрім окремих доказів ефекту для профілактики шлуночкових порушень ритму у післяінфарктних хворих, у пілотних дослідженнях препарати поліненасичених жирних кислот виявилися також ефективними для попередження ПОФП [8, 29]. Втім на цей час рівень доказів ефективності цих препаратів залишається недостатнім, і для встановлення їх місця в профілактиці ПОФП потрібні більші за обсягом контрольовані дослідження.

### *Інгібітори ангіотензину-перетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину II*

Ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль у патофізіології ремоделювання передсердь, яке в свою чергу є важливим чинником виникнення ФП. Добре відомо, що препарати з груп ІАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II знижують смертність пацієнтів з серцевою недостатністю і дисфункцією лівого шлуночка. Можливий ефект блокаторів ренін-ангіотензинової системи для попередження ПОФП

пов'язують з запобіганням дилатації та фіброзу лівого передсердя, зменшенням гіпертрофії лівого шлуночка, запалення, оксидативного стресу, можливим впливом на функцію іонних каналів [14]. Як було вище вказано, доопераційний прийом ІАПФ та сартанів достовірно знижує ризик виникнення ПОФП [17, 18]. За даними Coleman C.I. et al., післяопераційний прийом ІАПФ та сартанів не впливає на зменшення ризику виникнення ПОФП [20]. У метааналізі 11 досліджень з участю 56308 пацієнтів ризик виникнення ПОФП на фоні застосування ІАПФ зменшився на 28% ( $p = 0,0002$ ) [51]. Безперечно, ІАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II показані пацієнтам із серцевою недостатністю і/або систолічною дисфункцією лівого шлуночка, а також багатьом хворим із супутньою артеріальною гіпертензією, яким здійснюють АКШ і в яких немає протипоказань до застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Відміна ІАПФ асоціюється з підвищенням імовірності виникнення ПОФП, а супутнє застосування цих препаратів сприяє підвищенню ефективності антиаритмічної терапії [4].

### *Магнію сульфат*

У мета-аналізі з участю 2490 пацієнтів перед-, пері- та післяопераційне призначення магнію сульфату знижує ризик виникнення ПОФП з 28% у контрольній групі до 18% у групі лікування [21]. Антиаритмічний ефект магнію сульфату пов'язують із збільшенням тривалості рефрактерного періоду передсердь. Очевидно, на цей час немає достатніх підстав рекомендувати рутинне використання препаратів магнію для профілактики ПОФП. Але їх застосування може мати сенс за наявності виражених ознак дисбалансу електролітів [14, 21, 28].

### *N-ацетилцистеїн та антиоксиданти*

Дослідження Mehmet Ozaydin et al. показує, що лікування N-ацетилцистеїном зменшує кількість післяопераційної ФП. Цей результат підтверджує ідею відносин між оксидантним стресом і ПОФП [36, 37]. У подальшому цей дослідник встановив, що поєднання N-ацетилцистеїну та карведілолу краще зменшує ПОФП, ніж окремо метопролол, чи окремо карведілол [36]. За даним Harling L. et al., профілактичне застосування вітамінів С і Е може істотно знизити ризик виникнення ПОФП [19].

### **Ведення пацієнтів**

Початкова тактика при лікуванні ПОФП залежить від стану гемодинаміки, наявності супутньої ішемії, гіпотензії чи гострої серцевої недостатності. Ведення пацієнтів з

післяопераційною ФП передбачає прийом антиаритмічних засобів, антикоагулянтну терапію та при потребі – електричну кардіоверсію. Синусовий ритм відновлюється майже в 90 % пацієнтів з ПОФП, частіше самостійно [34, 58]. Ось чому при стабільних показниках гемодинаміки можна сподіватися на спонтанне відновлення синусового ритму протягом доби.

Насамперед при виникненні ПОФП забезпечують контроль частоти серцевих скорочень. З цією метою, залежно від рівня артеріального тиску і наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка, обирають ББ, недигідропіридинові антагоністи кальцію, дігосин або аміодарон. Наголосимо, що при необхідності дігосин або аміодарон можуть бути застосовані в комбінації з ББ [42].

Електрична кардіоверсія здійснюється у випадках, коли наявні ознаки нестабільної гемодинаміки, в тому числі при ішемії, гіпотензії, гострій серцевій недостатності, звичайно – протягом перших 48 годин після виникнення ФП. Якщо ПОФП виникла після операції реваскуляризації міокарда, кардіоверсія успішна в 95% випадків [57]. При більш стабільному стані гемодинамічних показників можлива медикаментозна кардіоверсія. Їй віддають також перевагу за непереносимості загальної анестезії, дотримуючись звичайних підходів до профілактики тромбоемболічних ускладнень. При виникненні ПОФП необхідні контроль електролітів (цільовий рівень калію не менше 4,5 ммоль/л), оптимізація водного балансу, оксигенотерапія, інколи – зняття больового синдрому. Якщо гемодинаміка стабільна, препаратом вибору є внутрішньовенний аміодарон. Додатково перорально призначаються бета-блокатори або соталол. Якщо синусовий ритм не вдалося відновити протягом понад 48 годин, обов'язково призначається антикоагулянтна терапія [2, 3, 58, 60].

Вибір антиаритмічної терапії може залежати від багатьох чинників, у тому числі ступеня ургентності операції та функціонального стану нирок. Пацієнтам, які вимагають ургентної операції, застосовують комбінацію антиаритміків, зокрема аміодарону і ББ одразу після операції. З огляду на роль запалення в патогенезі ПОФП, перспективними засобами профілактики та корекції ПОФП можуть бути статини, препарати

поліненасичених жирних кислот, нестероїдні протизапальні препарати, стероїдні гормони.

У спільних рекомендаціях АСС/АНА/ESC [4] обов'язковим (клас I) визнається пероральне застосування ББ з метою профілактики та лікування ПОФП. У випадку виникнення ПОФП необхідно забезпечити контроль частоти серцевих скорочень шляхом призначення препаратів, які блокують проведення імпульсів через атріовентрикулярний вузол.

На цей час існує достатньо підстав (клас Іа) для профілактичного застосування аміодарону в пацієнтів з високим ризиком розвитку ПОФП. З метою відновлення синусового ритму в пацієнтів з ПОФП можна обрати медикаментозну (ібутилід) або електричну кардіоверсію, подібно до нехірургічних пацієнтів. Принципи профілактичного застосування антиаритмічних препаратів у випадках рецидивуючої чи рефрактерної ПОФП не відрізняються від таких в інших пацієнтів з ФП. Аналогічними є також підходи до проведення антитромботичної терапії.

#### ПІДСУМКИ

Післяопераційна ФП залишається одним з найпоширеніших ускладнень кардіохірургічних втручань. Ризик виникнення ФП становить 22-43% у пацієнтів після АКШ, 35-45% після операцій протезування клапанів серця та досягає 55-60% після поєднаних операцій АКШ і клапанного протезування. ПОФП впливає на тривалість перебування в стаціонарі, частоту виникнення інсультів та післяопераційну летальність. Основними факторами виникнення ФП у післяопераційному періоді є вік, стать, розміри лівого передсердя, наявність ФП перед операцією. Найбільш ефективними і випробуваними засобами профілактики ФП при здійсненні АКШ є ББ і аміодарон. З огляду на плейотропні ефекти, безперечну перспективу мають статини; в багатьох випадках показані блокатори ренін-ангіотензинової системи. Тактика ведення хворих з ПОФП та ступінь невідкладності відновлення синусового ритму насамперед визначаються станом гемодинамічних показників. В окремих випадках показане короточасне застосування стероїдних гормонів. При нестабільному стані гемодинаміки здійснюється електрична кардіоверсія.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A meta-analysis of prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery / S.M.

Bagshaw, P. D.L. Galbraith, B. Mitchell [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 82. – P. 1927-1937.

2. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery / J.P. Mathew, M.L. Fontes, I.C. Tudor [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 1720-1729.
3. ACC/AHA Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* // 2004. – Vol. 110. – P. 1168-1176.
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1979-2030.
5. American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery / C.W. Hogue, Jr. Lawrence, L. Creswell [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 9-16.
6. Amiodarone prophylaxis after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation / Buckley M.S., Nolan P.E. Jr, Slack M.K. [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 27. – P. 360-368.
7. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a metaanalysis / J.D. Aasbo, A.T. Lawrence, K. Krishnan [et al.] // *Ann. Inter. Med.* – 2005. – Vol. 143. – P. 327-336.
8. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation / L. Fauchier, B. Pierre, A. de Labriolle [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. – Vol. 51. – P. 828-835.
9. Atrial activity during cardioplegia and post-operative arrhythmias / J.C. Mullen, N. Khan, R. Weisel [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1987. – Vol. 94. – P. 558-565.
10. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation / J.M. Kalman, M. Munawar, L.G. Howes [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 60. – P. 1709-1715.
11. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization: Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group / J.P. Mathew, R. Parks, J.S. Savino, A.S. Friedman [et al.] // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1996. – Vol. 276. – P. 300-306.
12. Atrial fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? / G.H. Almassi, T. Schowalter, A.C. Nicolosi [et al.] // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 226. – P. 501-513.
13. Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on-pump and off-pump? / Y. Enc, B. Ketenci, D. Ozsoy [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2004. – Vol. 26. – P. 1129-1133.
14. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventive strategies / D. Kairevicute. A. Aidietis, Y.H. Gregory // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 410-425.
15. Atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a prospective matched study / T. Turk, H. Vural, C. Eris [et al.] // *J. Inter. Med. Res.* – 2007. – Vol. 35. – P. 134-142.
16. Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Summary and Recommendations: A Report of the American College of ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary / K.A. Eagle, R.A. Guyton, R. Davidoff [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1464-1480
17. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation after CABG surgery / Nasir Shariff, Steven Zelenkofske, Sherrine Eid [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2010. – Vol. 10, N 7.
18. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation after CABG surgery / Shariff N, Zelenkofske S, Eid S, Weiss MJ, [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2010. – Vol. 8, N 10. – 7 p.
19. Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials / L. Harling, S. Rasoli, J.A. Vecht [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, N 20. – P. 1636-1642.
20. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on the frequency of post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation / C.I. Coleman, S. Makanji, J. Kluger, C.M. White // *Ann. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 41, N 3. – P. 433-437.
21. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis / S. Miller, E. Crystal, M. Garfinkle [et al.] // *Heart*. – 2005. – Vol. 91. – P. 618-623.
22. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay / W.L. Baker, C.M. White, J. Kluger [et al.] // *Heart. Rhythm*. – 2007. – Vol. 4. – P. 461-468.
23. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation / D. Mozaffarian, B.M. Dasty, E.B. Rimm [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 368-373.
24. Dunning J. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery / J. Dunning, T. Treasure, M. Versteegh // *Europ. J. Cardiothor. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 852-872.
25. Hazards of postoperative atrial arrhythmias / L.L. Creswell, R.B. Schuessler, M. Rosenbloom [et al.] // *Ann. Surg.* – 1993. Vol. 56. – P. 539-549.
26. Incidence, timing, symptoms, and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery / M. Funk, R.N., S.B. Richards, J. Desjardins [et al.] // *Amer. J. Crit. Care*. – 2003. – Vol. 12. – P. 424-433.
27. Independent of C-reactive protein statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery / D. Amar, H. Zhang, M. Paul [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 3421-3427.
28. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis / D.C. Burges, M.J. Kilborn, A.C. Keech // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2846-2857.
29. Interventions on prevention of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. A meta-analysis / E. Crystal, S.J. Connolly, K. Sleik [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 75-80.

30. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting / D.S. Likosky, B.S. Leavitt, C.A.S. Marrin [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 428-435.
31. Mads D.M. Engelmann and Jesper Hastrup Svendsen. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation / D.M. Mads // *Eur. Heart. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2083-2092.
32. Maisel W.H. Atrial fibrillation after cardiac surgery / W.H. Maisel, J.D. Rawn, W.G. Stevenson // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 1061-1073.
33. Marin F. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting / F. Marin, D.A. Pascual, V. Roldan // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 55-60.
34. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery / Najmeddine Echahidi, Philippe Pibarot, Gilles O'Hara, Patrick Mathieu // *J. Amer. College Cardiology.* – 2008. – Vol. 51, N 8. – P. 797-800.
35. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting / P.R. Kowey, J.E. Taylor, S.J. Rials [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* 1992. – Vol. 69. – P. 963-965.
36. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Mehmet Ozaydin1, Atilla Icli, Habil Yucel [et al.] // *Eur. Heart J.* 2012.
37. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study / Mehmet Ozaydin, Oktay Peker, Dogan Erdogan [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 8. – P. 2-7.
38. Calo L. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / L. Calo, L. Bianconi, F. Colvicchi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1723-1728.
39. Obesity and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery / Z. Anwar, Thomas A. Schwann [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3247-3255.
40. Observational study on the beneficial effect of preoperative statins in reducing atrial fibrillation after coronary surgery / G. Mariscalco, R. Lorusso, C. Klersy [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 84. – P. 1158-1164.
41. Patel A. Is sotalol more effective than  $\beta$ -blockers for prophylaxis of atrial fibrillation during cardiac surgery / A. Patel, J. Dunning // *Inter. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 4. – P. 147-150.
42. DiDomenico R.J. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery / R.J. DiDomenico, D. Pharm, M.G. Massad // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 728–740.
43. Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery / J. Auer, T. Weber, R. Berent [et al.] // *Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 46. – P. 583-588.
44. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery / R.P. Villareal, R. Haran, B.C. Liu [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 742–748.
45. Predictors and impact of postoperative atrial fibrillation on patients' outcomes: a report from the Randomized On Versus Off Bypass trial / G.H. Almassi, S.A. Pecci, J.F. Collins // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 143, N 1. – P. 93-102.
46. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. / S.F. Aranki, D.P. Shaw, D.H. Adams [et al.] // *Circulation.* 1996. – Vol. 94. – P. 390-397.
47. Ferguson T.B. Jr. Pre-operative  $\beta$ -blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America / T.B. Ferguson Jr, L.P. Coombs, E.D. Peterson // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 2221-2227.
48. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery / T. Kinoshita, T. Asai, T. Suzuki // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41, N 1. – P. 102-107.
49. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery / O.J. Liakopoulos, E.W. Kuhn, I. Slottosch // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 18, N 4. – CD008493.
50. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: an 8-year retrospective cohort study / L.L. Clark, J.S. Ikonomidis, F.A. Crawford Jr. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 131. – P. 520-522.
51. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis / J.S. Healey, A. Baranchuk, E. Crystal [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1832-1839.
52. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials / T.C. Andrews, S.C. Reimold, J.A. Berlin [et al.] // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. III236-III244.
53. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair. PAPABEAR: A randomized controlled trial / L.B. Mitchell, D.V. Exner, D.G. Wyse [et al.] // *JAMA.* 2005. – Vol. 294. – P. 3093-3100.
54. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study / G. Patti, M. Chello, D. Candura [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1455-1461.
55. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation / C.G. Koch, L. Li, D.R. Van Wagoner [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. – Vol. 82. – P. 1747-1756.
56. Reston J.T. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting / J.T. Reston, S.J. Tregear, C.M. Turkelson // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 1510-1515.
57. Rho R.W. Biphasic versus monophasic shock waveform for the conversion of atrial fibrillation / R.W. Rho, R.L. Dage // *Card Electrophysiol Rev.* – 2003. – Vol. 7. – P. 290-291.

58. Rho R.W. The management of atrial fibrillation after cardiac surgery / R.W. Rho // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 422-429.

59. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / L.A. Mendes, G.P. Connely, P.A. McKenney [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 198-202.

60. Haan CK.. Role of amiodarone in reducing atrial fibrillation after cardiac surgery in adults / C.K. Haan, S.A.Geraci // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 73. – P. 1665-1669.

61. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways / M.H. Shishebor, M.L. Brennan, R.J. Aviles [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 426-431.

62. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors and clinical outcome / S.C. Stamou, P.C. Hill, G. Dangas [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1508-1513.

63. Stroke after coronary artery bypass grafting: are we forgetting atrial fibrillation? / J.A. Odell, J.L. Blackshear [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 400-401.

64. The effects of steroids on the occurrence of post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: A prospective randomized trial / K. Praongsukarn, J.G. Abel, E. Jamieson [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130. – P. 93-98.

65. The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting / S. Bramer, A.H. van Straten, M.A. Soliman Hamad [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40, N 5. – P. 1185-1190.

66. The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting / S. Bramer, A.H. van Straten, M.A. Soliman Hamad [et al.] // *T. Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 90, N 2. – P. 443-449.

67. 24-h in-hospital mortality predictions in coronary artery bypass grafting patients / H. Ahmadi, A. Karimi, S. Davoodi [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2007. – Vol. 38. – P. 417-423.

68. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – P. 983-988.

## REFERENCES

1. Bagshaw SM, P. Galbraith DL, Mitchell B. A meta-analysis of prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1927-37.

2. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720-9.

3. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2004;110:1168-76.

4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Heart. J.* 2006;27:1979-2030.

5. Hogue CW, Jr., Lawrence L. Creswell. American College of Chest Physicians Guidelines for the Prevention and Management of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Chest*. 2005;128:9-16.

6. Buckley MS, Nolan PE Jr, Slack MK. Amiodarone prophylaxis after cardiac surgery: meta-analysis of dose response and timing of initiation. *Pharmacotherapy*. 2007;27:360-8.

7. Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodarone prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a metaanalysis. *Ann Intern Med*. 2005;143:327-36.

8. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:828-35.

9. Mullen JC, Khan N, Weisel R. Atrial activity during cardioplegia and postoperative arrhythmias. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:558-65.

10. Kalman JM, Munawar M, Howes LG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1709-15.

11. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization: Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *J Amer Med Assoc*. 1996;276:300-6.

12. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC. Atrial fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? *Ann Surg*. 1997;226:501-13.

13. Enc Y, Ketenci B, Ozsoy D. Atrial fibrillation after surgical revascularization: is there any difference between on-pump and off-pump? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:1129-33.

14. Kaireviciute D, Aidietis A and Gregory Y.H. Atrial fibrillation following cardiac surgery: clinical features and preventive strategies. *Europ Heart J*. 2009;30:410-25.

15. Turk T, Vural H, Eris C. Atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a prospective matched study. *J Intern Med Res*. 2007;35:134-42.

16. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R. Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Summary and Recommendations: A Report of the American College of ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary. *Circulation*. 1999;100:1464-80.

17. Nasir Shariff, Steven Zelenkofske, Sherrine Eid. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation



after CABG surgery. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2010;10:7

18. Shariff N, Zelenkofske S, Eid S, Weiss MJ, Mohammed MQ. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation after CABG surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:7.

19. Harling L, Rasoli S, Vecht JA, Ashrafian H, Kourliouros A, Athanasiou T. Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2011 Oct;97(20):1636-42.

20. Coleman CI, Makanji S, Kluger J, White CM. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on the frequency of post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar;41(3):433-7.

21. Miller S, Crystal E, Garfinkle M. Effects of magnesium on atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Heart*. 2005;91:618-23.

22. Baker WL, White CM, Kluger J. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay. *Heart Rhythm*. 2007;4:461-8.

23. Mozaffarian D, Dasty BM, Rimm EB. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110:368-373.

24. Dunning J, Treasure T, Versteegh M Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery et al. *Europ J Cardiothor Surg*. 2006;30:852-72.

25. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Surg*. 1993;56:539-49.

26. Funk M, RN, Richards SB., Desjardins J. Incidence, timing, symptoms, and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Amer J Crit Care* 2003;12:424-33.

27. Amar D, Zhang H, Paul M. Independent of C-reactive protein statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery. *Chest*. 2005;128:3421-7.

28. Burges DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2846-57.

29. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K. Interventions on prevention of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. A meta-analysis. *Circulation*. 2002;106:75-80.

30. Likosky DS, Leavitt BS, Marrin CAS. Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:428-35.

31. Mads D.M. Engelmann and Jesper Hastrup Svendsen. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Europ Heart J* 2005;26:2083-92.

32. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001;135:1061-73.

33. Marin F, Pascual DA, Roldan V et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Amer J Cardiol* 2006;97:55-60.

34. Najmeddine Echahidi, Philippe Pibarot, Gilles O'Hara, Patrick Mathieu. Mechanisms, Prevention, and Treatment of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):797-800.

35. Kowey PR, Taylor JE, Rials S. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Amer J Cardiol*. 1992;69:963-5.

36. Mehmet Ozaydin, Atilla Icli, Habil Yucel et al. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Heart Journal*. 2012.

37. Mehmet Ozaydin, Oktay Peker, Dogan Erdogan. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *European Heart Journal*. 2008;8:2-7.

38. Calo L, Bianconi L, Colvicchi F. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1723-28.

39. Anwar Z, Thomas A. Schwann. Obesity and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2005;112:3247-55.

40. Mariscalco G, Lorusso R, Klersy C et al. Observational study on the beneficial effect of preoperative statins in reducing atrial fibrillation after coronary surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1158-64.

41. Patel A, Dunning J. Is sotalol more effective than  $\beta$ -blockers for prophylaxis of atrial fibrillation during cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005;4:147-50.

42. DiDomenico RJ, Pharm D, Massad MG. Pharmacologic strategies for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:728-40.

43. Auer J, Weber T, Berent R. Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery. *Cardiovasc Surg*. 2005;46:583-8.

44. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:742-8.

45. Almassi GH, Pecs SA, Collins JF, Shroyer AL, Zenati MA, Grover FL. Predictors and impact of postoperative atrial fibrillation on patients' outcomes: a report from the Randomized On Versus Off Bypass trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jan;143(1):93-102.

46. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94:390-7.

47. Ferguson TB Jr, Coombs LP, Peterson ED. Preoperative  $\beta$ -blocker use and mortality and morbidity following CABG surgery in North America. *JAMA*. 2002;287:2221-7.

48. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Kambara A, Matsubayashi K. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial

fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(1):102-7.

49. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18;4:CD008493.

50. Clark LL, Ikonomidis JS, Crawford FA Jr. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: an 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:520-2.

51. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1832-9.

52. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1991;84(3):236-44.

53. Mitchell L.B., Exner DV, Wyse DG. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair. PAPA-BEAR: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:3093-100.

54. Patti G, Chello M, Candura D et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 study. *Circulation.* 2006;114:1455-61.

55. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1747-56.

56. Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1510-5.

57. Rho RW, Dage RL. Biphasic versus monophasic shock waveform for the conversion of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7:290-1.

58. Rho RW. The management of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Heart* 2009;95:422-9.

59. Mendes LA, Connely GP, McKenney PA. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Amer Coll Cardiol.* 1995;25:198-202.

60. Haan CK, Geraci SA. Role of amiodarone in reducing atrial fibrillation after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73:1665-9.

61. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426-31.

62. Stamou SC, Hill PC, Dangas G. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors and clinical outcome. *Stroke.* 2001;32:1508-13.

63. Odell JA, Blackshear JL. Stroke after coronary artery bypass grafting: are we forgetting atrial fibrillation? *Ann Thorac Surg.* 2001;71:400-1

64. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson E. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:93-98.

65. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA. The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2011;40(5):1185-90.

66. Bramer S, van Straten AH, Soliman Hamad MA. The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(2):443-9.

67. Ahmadi H, Karimi A, Davoodi S. 24-h in-hospital mortality predictions in coronary artery bypass grafting patients. *Arch Med Res.* 2007;38:417-23.

68. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke.* 1991; 22:983-8.

Стаття надійшла до редакції  
22.04.2014



УДК 614:504.453:616-092.11(477)

А.Г. Шапарь

## РОЛЬ ЭКОСИСТЕМЫ ВОДОСБОРНОГО БАССЕЙНА р. ДНЕПР В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

*Институт проблем природопользования и экологии НАН Украины  
ул. Московская, 6, Днепропетровск, 49000, Украина  
Institute for Nature Management Problems and Ecology of NAS of Ukraine  
Moskovskaya str., 6, Dnipropetrovsk, 49000, Ukraine  
e-mail: ippe-main@svitonline.com*

**Ключевые слова:** здоровье населения, качество воды, экосистемы водосборного бассейна, водные ресурсы, водосборный бассейн р. Днепр, зарегулирование стока реки, органическое загрязнение воды  
**Key words:** population's health, water quality, Dnieper River drainage basin, water resources, reservoir basin of the Dnieper river, damming of river run off, organic pollution of water

**Реферат.** Роль экосистемы водозбірного басейну р. Дніпро в забезпеченні якості життя і здоров'я населення України. Шапарь А.Г. У статті розглядаються причини погіршення якості природного середовища, в тому числі її складової - води, а також пропонуються методи вирішення цієї проблеми. Висока якість життя передбачає високі економічні та соціальні стандарти, зокрема здоров'я населення. Частка впливу якості навколишнього середовища на рівень захворюваності досягає 25%, при цьому роль води надзвичайно важлива. Сучасна медицина поки не має даних про взаємозалежність між окремими видами захворювань і хімічним складом води. Тому знання про вплив кожного показника якості води на здоров'я і тривалість життя людини є вкрай необхідними. В Україні близько 25 млн населення, а також промислові та сільськогосподарські підприємства задовольняють свої потреби у воді за рахунок вод басейну р. Дніпро. Але в результаті будівництва шести надвеликих водосховищ стік річки виявився зарегульованим, що призвело до серйозного забруднення води. Постійно зростає частка мілководь за рахунок замулювання водосховищ. Тому одним з найважливіших завдань є забезпечення населення якісними природними водними ресурсами. Ефективні рішення надзвичайно складних фізико-механічних задач у природних об'єктах підказує сама Природа, наприклад, очищення води від біоуражень при її проходженні через природні бар'єри. А повсюдна заборона скидання неочищених вод у водойми і тотальний перехід на оборотне водопостачання може істотно зменшити хімічне забруднення.

**Abstract.** Role of ecosystem of reservoir basin of the Dnieper river for ensuring life standards and population's health in Ukraine. Shapar A.G. In this article the reasons of the environment quality deterioration, including its component - water are considered, as well as methods to resolve this problem are offered. High quality of life provides for high economic and social standards, including public health. The share of environmental quality impact on morbidity rate reaches 25%, while the role of water is extremely important. At present medicine does not yet have data on the interactions between different types of diseases and water chemical composition. We need to know the impact of each indicator of water quality on health and human lifespan. In Ukraine about 25 million of population, as well as industrial and agricultural enterprises meet their needs of the water at the expense of the Dnieper river basin. As a result of construction of six extra-large reservoirs they overregulated flow of the river, which led to serious contamination of the water and catastrophic consequences for the ecosystem. Proportion of shallow water constantly increases due to siltation of reservoirs. One of the major challenges is to provide population with qualitative natural water resources. Nature prompts effective solutions. For example, water passes through the natural barriers and is purified from biofouling. A widespread prohibition on discharging untreated water into reservoirs and total transition to water recycling technologies may significantly reduce chemical contamination.

В 1992 г. мировое сообщество на саммите в Рио-де-Жанейро провозгласило необходимость изменения индустриальной парадигмы развития цивилизации и перехода на стратегию устойчивого развития, конечной целью которой является обеспечение высокого качества жизни людей и среды их обитания [8]. Высокое качество среды обитания человека предполагает такое изъятие и использование природных ресурсов,

которое не подвергает риску потребности будущих поколений в таких же ресурсах и обеспечивает самоподдерживаемое развитие экосистемы. Высокое качество жизни предусматривает высокие экономические и социальные стандарты, а также состояние здоровья населения. Качество жизни и качество окружающей среды взаимосвязаны, они оказывали и будут оказывать в дальнейшем влияние на ход развития

цивилизации, в основном посредством совершенствования способов и средств использования природных ресурсов.

Известно, что в зарождении жизни на Земле и функционировании всего живого огромную роль играет вода. В массе человека ее величина достигает 70-80%. С ее помощью происходит растворение химических элементов и питание организма полезными компонентами, а также выведение из него продуктов метаболизма. Для всей биоты существует минимально необходимое, для каждого вида свое, количество воды в теле, ниже которого наступает их гибель. Качество воды характеризуется типами и количеством растворенных в ней химических элементов; в одних случаях она обеспечивает комфортную жизнедеятельность, в других - ее угнетает, а в некоторых - приводит к гибели отдельных индивидов или всей популяции. Пороговые значения качества воды при одном и том же химическом и биологическом ее составе могут отличаться в зависимости от адаптационных способностей каждого вида, обусловленных особенностями места обитания биоты и последствиями эволюционных процессов ее развития в этих условиях.

Недаром ЕС на 2005-2015 гг. приняло Глобальную водную инициативу «Вода для жизни – здоровья, благополучия, экономического развития и безопасности». К сожалению, у нас в стране в этом направлении сделано очень мало, а государственная программа по оздоровлению р. Днепр фактически не выполнена и не может быть выполненной в будущем, поскольку базируется на ошибочных представлениях о функционировании экосистемы водосборного бассейна.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Все перечисленные проблемные задачи являются весьма важными для соответствующих отраслей медицинской науки, а их решение оказывает существенное влияние на состояние здоровья населения. По укрупненным оценкам, доля влияния качества окружающей среды на уровень заболеваемости достигает 25%. При этом роль воды, как будет показано ниже, чрезвычайно важна. Вода выполняет функцию рабочей жидкости в процессах массопереноса в организме человека. К сожалению, медицинская наука пока не располагает информацией о количественных взаимосвязях между отдельными видами заболеваний, жесткостью воды и ее химическим составом. По этой причине мы еще не можем однозначно утверждать, что использование очищенной химическими способами

воды в качестве питьевой, что в последнее время приобрело угрожающие масштабы, может служить альтернативой очистке воды природным путем. Природные воды были и должны оставаться для человека важнейшим компонентом окружающей среды.

Ниже мы хотели бы остановиться на другой очень важной проблеме - обеспеченности качественными природными водными ресурсами и прогнозируемых трудностях в ее решении.

Живая и неживая природа тесно взаимодействуют, между ними идет постоянный обмен веществом и энергией. Многие закономерности этого взаимодействия наука уже объяснила, однако подавляющая их часть еще остается загадкой. Общеизвестным является факт, что в процессе изменения природной среды Земли происходили как эволюционные, так и революционные перестройки в биотической составляющей биосферы. При этом предполагается, что поскольку процесс эволюции длился миллионы и миллионы лет, то природа нашла оптимальные решения экосбалансированного развития всего живого.

Прежде всего, это касается ресурсной проблемы. В природных условиях она решается путем реализации принципа «жертва-хищник» и каскадного использования отходов деятельности одного вида живого в качестве сырья для другого. В случае, если по каким-либо причинам этого оказывалось недостаточно, для облегчения нормального функционирования экосистемы вступал в силу загадочный механизм упреждающего снижения численности популяции или гибели ее части в результате эпидемических заболеваний или стихийных бедствий.

Применительно к человеческой цивилизации в роли «хищника» выступают даже опасные микроорганизмы и вирусы. Как убедительно показано в работе [5], при всех достижениях медицины одолеть этих «хищников» и упредить их действия никогда не удастся, поскольку они, в свою очередь, включают защитные механизмы и постоянно мутируют, в результате чего вновь созданные лекарства через некоторое время уже на них не действуют. Победителей в этой борьбе в ближайшее время не предвидится и рассматриваемый механизм выступает в качестве регулятора баланса природных ресурсов с их потреблением. Все это обеспечивало необходимый объем ресурсов (сырья) для поддержания устойчивого состояния экосистемы.

Продуктивность и емкость экосистемы, а также видовой состав биотической компоненты в значительной степени зависит от географического

местоположения и климатических условий конкретной территории. Чем суровее условия мест обитания, тем беднее биота, меньше продуктивность и емкость экосистемы. Однако и в этом случае природа демонстрирует уникальные достижения в адаптации биоты. В экстремальных условиях без какой-либо защиты от погодных изменений функционирует белый медведь, а в практически безводной пустыне успешно выполняет свои функции намибийский жук. В первом случае эффект достигается за счет особого меха и жировой прослойки, а во втором – за счет конденсации влаги в тончайших капиллярах крыльев жука.

Если внимательно проанализировать формы жизни на Земле, то мы обнаружим бесчисленное множество эффективных решений чрезвычайно сложных физико-механических задач в живых объектах. Это касается, прежде всего, формы движущихся тел, подъемной силы летающих объектов, сопротивления трению при движении, ночного видения и управления движениями с помощью регистрации изменений в геофизических полях, очистки воды от биозагрязнений при ее проходе через омуты и водопады, выборочное извлечение нужных химических элементов из окружающей среды растительностью и т.д. Верхом совершенства использования природой различных эффектов является аккумуляция солнечной энергии растительными объектами с помощью фотосинтеза.

В связи с этим хотелось бы подчеркнуть, что в сделанном на заседании Римского клуба докладе Гюнтера Паули «Синяя экономика: 10 лет, 100 инноваций, 100 миллионов рабочих мест» совершенство природных процессов и явлений идеализируется настолько, что дальнейшее развитие человеческой цивилизации вообще не представляется возможным без гармонизации отношений Человека и Природы на основе всеобъемлющего использования в хозяйственной деятельности природных принципов функционирования всего живого [7]. Считается, что Природа нашла ответы на все вопросы взаимодействия живого и косного, а экономика, получившая название «синяя», может и должна обеспечить оптимистический вариант развития жизни на Земле. Целенаправленное изучение тайн Природы откроет доселе неизвестные эффективные методы борьбы с болезнями и пути достижения биологически предопределенной продолжительности жизни человека.

Очевидно, что для реализации такого пути развития необходимо изменить наши взгляды на ценности и уклад жизни, приоритеты исполь-

зования научно-технического потенциала и направления его дальнейшего развития, экономические и социальные методы стимулирования перехода общества на реализацию новой парадигмы развития, принципы международного сотрудничества. Это долговременная перспектива, а задача сегодняшнего дня заключается в приостановке деградации окружающей среды как на региональном уровне, так и на мировом.

Рассмотрим чрезвычайную важность понимания этого на примере больших экосистем, выведение из равновесного состояния которых грозит долговременными отрицательными последствиями, соизмеримыми с катастрофой. Это касается, в первую очередь, такого незаменимого в жизнедеятельности всего живого природного ресурса, как вода.

Выдающийся ученый В.И.Вернадский писал: «Вода стоит особняком в истории нашей планеты. Нет природного тела, которое могло бы сравниться с ней по влиянию на ход основных самых грандиозных геологических процессов. Нет земного вещества, минерала, горной породы, живого тела, которое её бы не заключало. Всё земное вещество... ею проникнуто и охвачено».

Не останавливаясь детально на её роли в жизни человека, отметим лишь то, что, как утверждает Луи Пастер, 80% всех заболеваний мы выпиваем вместе с водой. Национальный Разведывательный совет США в своём докладе правительству отмечал, что уже к 2030 г. основной ресурсной проблемой в мире станет не нефть и не газ, а питьевая вода [3]. По этой причине внимание к источникам питьевого водоснабжения должно постоянно возрастать и возрастать, в т.ч. и в Украине.

Известно, что около 25 млн человек нашей страны свои потребности в воде удовлетворяют за счет водосборного бассейна р. Днепр. Горно-рудная и металлургическая промышленность, энергетика и сельское хозяйство также удовлетворяют большую часть потребности в воде из ресурсов этого бассейна. По этой причине особый интерес представляет экосистема водосборной площади р. Днепр.

Водосборная площадь р. Днепр составляет 290 тыс. км<sup>2</sup>; длина – 2201 км, в т.ч. в границах Украины 981 км; в неё впадает 15300 притоков разного уровня; площадь болот в бассейне достигает 9 млн. га [2].

Чтобы сложилось представление о значимости техногенного прессинга на эту экосистему в результате строительства шести сверхбольших водохранилищ, отметим, что сток реки оказался зарегулированным более чем на 95% по

сравнению со стоком бассейна в маловодный год, что противоречит главному требованию Водного кодекса Украины.

Приведем еще несколько цифр и характеристик. Первое системное и обстоятельное рассмотрение экосистемы р. Днепр изложено в 1901 г. в фундаментальной монографии инженера Н.И. Максимовича «Днепр и его бассейн» [6]. Мы еще не раз будем ссылаться на этот источник, а сейчас отметим лишь то, что вода в реке была очень вкусной и употреблялась для питья без какой-либо очистки. Зарегулирование стока реки привело к серьезному загрязнению воды и к катастрофическим последствиям в целом для экосистемы. И это не преувеличение. Примерно также оценивает влияние сверхнормативного зарегулирования р. Волги российский автор Е. Бурдин в своей монографии «Волжский каскад ГЭС: триумф и трагедия России» [1].

Рассмотрим несколько подробнее характеристику составляющих экосистемы р. Днепр [12]. Сейчас это уже не река, а система деградирующих озер с последующим переходом территории в стадию заболоченной местности. Качество воды в ней не удовлетворяет требованиям как по химическому, так и органическому загрязнению. Причиной первого является сброс неочищенных стоков промышленных предприятий, смыв с сельскохозяйственных полей ядохимикатов и удобрений, сброс без очистки ливневых стоков с территории населенных пунктов, невыполнение требований о запрещении какой-либо хозяйственной деятельности в водоохраных зонах. Тотальный переход на обратное водоснабжение и повсеместное запрещение сброса неочищенных вод в водоемы может существенно уменьшить химическое загрязнение.

Проблема же органического загрязнения гораздо сложнее. Отказом от применения в быту фосфатных и нитратных моющих средств проблема органического загрязнения может быть решена только частично. Загрязнение, обусловленное синезелеными водорослями и продуктами их распада, более масштабно и устраняется чрезвычайно сложно. Основными причинами такого загрязнения являются: увеличение площади мелководий с аномально высокой температурой воды летом; уменьшение эффективности природных механизмов очистки из-за резкого снижения скорости течения воды в водохранилищах; выпрямление русла реки, исчезновение водоворотов, а также затопление порогов. Исследования гидробиологов Национальной академии наук Украины свидетельствуют о том, что

содержание синезеленых водорослей до зарегулирования стока р. Днепр составляло  $0,1-8,0 \text{ г/м}^3$ , а в пиковый период «цветения» Кременчугского водохранилища в 1960-1970 гг. достигло  $100 \text{ кг/м}^3$ , т.е. почти в миллион раз больше [9].

Характерно, что доля мелководий постоянно возрастает за счет заиливания водохранилищ. В среднем ежегодно площадь мелководий в Кременчугском водохранилище возрастает на 600-700 га [11]. Основной причиной заиливания является смыв почвы с полей и абразия берегов за счет их подмыва при технологическом регулировании энергетиками уровня воды в водохранилищах. Это обуславливает не только рост площади мелководий, но и уменьшение объемов аккумулируемой воды в водохранилищах. Кроме того, расчеты показывают, что зарегулирование р. Днепр привело к уменьшению общего стока реки по причине возросших потерь воды из-за огромного объема испарений, заиливания подводных родников, инфильтрации в грунтовые воды. В целом это примерно  $19 \text{ км}^3/\text{год}$ , что составляет половину общего речного стока (по нашим данным [12]) или треть (по данным Н.И. Максимовича [17]).

В качестве яркого примера приведем характерные для Днепровского водохранилища данные по твердому стоку за период 1934-2007 гг. [4]: привнесение твердого стока по руслу р. Днепр составило 120 млн т; продукты обрушения берегов – 540 млн т; привнесенный твердый сток по всем остальным причинам – 10,9 млн т, а твердый сток из водохранилища (нижний бьеф Запорожской ГЭС) – 23 млн т. Несложные расчеты показывают, что в донных отложениях водохранилища уже накопилось 650 млн т или  $450 \text{ млн м}^3$  твердого стока, а общий объем водохранилища уменьшился из-за этого примерно на 15%. Если предположить, что все процессы будут происходить с такой же интенсивностью, то примерно через 360 лет Днепровское водохранилище будет полностью заилено и прекратит свое существование. Известный американский ученый Б. Скиннер считает, что водохранилища в горной местности будут, как правило, заилены уже через 100 лет [10]. Суть не в том, произойдет это чуть раньше или позже, а важно то, что речная экосистема, в конце концов, исчезнет вообще со всеми вытекающими отсюда последствиями. Прежде всего, исчезнет поверхностный источник важнейшего природного ресурса, а та вода, которая останется еще доступной, из-за отсутствия проточности окажется непригодной для питья. Кроме того, начнется заболачивание территории и создание

благоприятных условий для размножения опасных насекомых и микроорганизмов. Все это отрицательно скажется на здоровье населения.

Следует отметить, что в свое время решение о зарегулировании р. Днепр было принято, руководствуясь исключительно экономическими выгодами: получение дешевой электроэнергии, беспрепятственное прохождение водного транспорта через пороги; аккумуляция огромных объемов воды для рыбозаведения, стабильного водоснабжения населенных пунктов и орошения земель в засушливых регионах. В первое время поставленные цели после зарегулирования стока р. Днепр были частично достигнуты.

Так, первоначально в водохранилищах резко возросли уловы рыбы, а затем в связи с загрязнением воды, вредным регулированием гидроэнергетиками её уровня в водохранилищах, созданием преград для миграции рыбы к местам нереста исчезли наиболее ценные рыбы (осетр, белуга, шип), с последующим увеличением доли сорных видов рыб и резким спадом общих объемов уловов. Поразительно, но на искусственно созданных прудах уловы рыбы фактически больше, чем со всей акватории р. Днепр.

Затопление порогов первоначально дало мощный импульс для увеличения объемов грузовых и пассажирских перевозок водным транспортом. Однако в связи с изменением приоритетов в транспортных перевозках в последнее время его доля снизилась до 15%.

Если раньше гидроэнергетика занимала ведущее место в обеспечении Украины энергоресурсами, то теперь её доля не превышает 5-7% и используется она, в основном, для сглаживания пиковых нагрузок путем перекачивания воды в ночное время из нижнего бьефа в верхний [14]. В настоящее время строительство на реках гидроаккумулирующих электростанций (ГАЭС) некоторые «специалисты» пытаются также объяснить необходимостью создавать запас мощностей для компенсации потерь на солнечных и ветровых электростанциях при большой облачности или отсутствии ветров.

В большинстве развитых стран задача сглаживания графика потребления электроэнергии решается путем дифференциации платежей за электроэнергию в дневное и ночное время. За исключением смещения биоритмов работающих в ночное время сотрудников, такое решение никакого отрицательного воздействия на экосистемы и человека не оказывает. В случае, если сглаживание графика потребления электроэнергии все же планируется за счет строительства ГАЭС, то накопительное водо-

хранилище строится на высоком берегу реки, а ее экосистема продолжает функционировать в природном режиме.

Становится очевидным, что использование гидроэлектростанций для аккумуляции воды в верхних бьефах плотин, как принято у нас на р. Днепр, вопреки распространяемому мнению о ее экочистоте, является причиной уничтожения крупных природных экосистем с вытекающими из этого катастрофическими последствиями.

Строительство водохранилищ на р. Днепр привело к уничтожению природных очистительных механизмов водотоков в виде каскада водопадов, перекатов, бурунов и т.д. На р. Днепр такие природные образования располагались более чем на 200 км её длины (от г. Кременчуга до г. Запорожье). Только порожистая её часть достигала 70 км. Кроме того, затопление порогов привело к уничтожению уникального (с геологических, эстетических и психологических позиций) природного объекта. Вид бурлящих и ниспадающих огромных потоков воды, их шум оказывали благотворное влияние на психику человека. Недаром украинская диаспора в Канаде имеет запись шума этих порогов как память об уничтоженном уникальном памятнике природы.

Можно еще долго обсуждать негативные последствия зарегулирования стока р. Днепр и возможные возражения по этому поводу. Нами, с использованием данных госстатистики, произведена укрупненная оценка положительных и отрицательных эффектов создания каскада водохранилищ на Днепре. Оказалось, что ущерб от реализации этого проекта превышает пользу от 3 до 9 раз в зависимости от использования пессимистических или оптимистических оценок в каждом варианте сравнения без учета медицинского аспекта. В то же время всего изложенного выше достаточно, чтобы констатировать, что, казалось бы, далекие от медицинской науки проблемы функционирования больших гео-техно-экосистем имеют самое непосредственное к ней отношение. Это, прежде всего, относится к воде как ресурсу и её качеству, обеспечивающих естественную (штатную) жизнедеятельность человека с учетом его адаптационных способностей. Нам необходимо знать влияние каждого показателя качества воды на здоровье и продолжительность жизни человека, или хотя бы на характерные его заболевания. Вот почему состояние экосистемы р. Днепр и его водосборного бассейна также является важной медицинской проблемой. Не надо доказывать, что подтопление прилегающих

к водохранилищам территорий, цветение воды, а также изменение микроклимата, эстетических и рекреационных характеристик водоемов также относятся к этой проблеме.

### ВЫВОДЫ

В последнее время питьевая вода во всем мире становится стратегическим ресурсом. Несмотря на то, что она относится к возобновляемым ресурсам, повсеместное загрязнение её источников и нерациональное использование привели к разбалансированию природных процессов и дефициту питьевой воды удовлетворительного качества. Очистка загрязнённой воды химическими методами в местах забора приводит к ухудшению ее качества по некоторым параметрам, а затраты на водоснабжение резко возрастают. По пути транспортирования до потребителя качество воды дополнительно ухудшается, а установка различного рода приборов для очистки в местах потребления не гарантирует необходимого качества природного ресурса и также ведет к общему росту затрат. В результате резко возросли инфекционные заболевания, а некоторые поверхностные водоемы запрещены для использования в рекреационных целях на короткое время и даже постоянно. В связи с этим восстановление природных механизмов самоочистки водоемов, тотальный переход на водооборотные системы и исключение сбросов загрязненных вод вообще являются выходом из сложившейся ситуации. В противном случае искусственно созданный каскад водохранилищ приведет к заиливанию водоемов и превращению всей долины реки в заболоченную территорию. По этим причинам восстановление природного функционирования экосистемы р. Днепр становится общенациональной проблемой. Необходимо было бы создать спе-

циальную программу [13], которая предусматривала бы:

- оценку долговременных экологических и социально-экономических последствий зарегулированности реки Днепр и перевода ее экосистемы в состояние природного функционирования;

- обоснование способов, этапности, сроков и стоимости осуществления работ по ликвидации зарегулированности стока реки, реконструкции сложившейся инфраструктуры;

- прогнозирование интенсивности восстановления водного, земельного и ресурсного потенциала экосистемы водосборного бассейна реки Днепр:

- изучение скорости перемещения загрязнений, в первую очередь тяжелых металлов, ядов и радионуклидов, в трофических цепях системы «донные осадки – вода - человек» с учетом действия природных и искусственных факторов нейтрализации негативных последствий;

- изучение влияния зарегулированности стока рек на здоровье населения в связи с изменением микроклимата, размножением и гибелью сине-зеленых водорослей, смывом и сбросом ядохимикатов, радионуклидов и тяжелых металлов в водоемы, изменением психологического и рекреационного воздействия водных объектов;

- оценку влияния возрождения природного экосостояния водосборной площади на изменение микроклимата, экобезопасность, продуктивность экосистем прилегающих территорий и санитарно-гигиенических условий для проживания в этих условиях.

Как видим, предлагаемая программа является комплексной, и роль медицинской науки в ее решении чрезвычайно высокая, поскольку в конечном итоге она направлена на улучшение качества жизни и здоровья населения в Украине.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурдин Евгений. Волжский каскад ГЭС: триумф и трагедия России / Евгений Бурдин. – М.: Росполитическая энциклопедия, 2011. – 400 с.
2. Вишневський В.І. Водогосподарський комплекс у басейні Дніпра / В.І. Вишневський, В.І. Сташук, А.М. Сокевич – К.: Інтерпрес Л.Т.Д., 2011.–188с.
3. Глобальные тенденции развития человечества до 2015 г.: Материалы Национального разведывательного совета США. – Екатеринбург: У-Фактория, 2002. – 12 с.
4. Дем'янов В.В. Деякі проектні рішення щодо можливості оздоровлення р. Дніпро в межах м. Дніпропетровськ / В.В. Дем'янов // Екологія і природокористування: зб. наук. праць ін-ту проблем природокористування та екології НАН України. – К., 2013. – Вип. 16. – С. 100 – 112.
5. Кордюм В. Еволюція вірусів: проба нелінійного прогнозу / В. Кордюм // Вісник НАН України. – 2003. – № 4. – С. 25 – 41.
6. Максимович Н.И. Днепр и его бассейн / Н.И. Максимович. – К.: Тип. С.В.Кульженко, 1901. – 370 с.
7. Паулі Гюнтер. Синя Економіка. 10 років, 100 інновацій, 100 мільйонів робочих місць. Доповідь Римського Клубу / Гюнтер Паулі. — К.: Risk Reduction Foundation, 2012. – 320 с.
8. Програма дій «Порядок денний на ХХІ століття» / [пер. з англ.]. – К.: Інтелсфера, 2000. – 360 с.



9. Ріка життя. Розповіді про Олександра Топачевського // Україна. Наука і культура. – 2009. – № 35. – С. 206–217.

10. Скиннер Б. Хватит ли человечеству земных ресурсов? / Б. Скиннер. – М.: Мир, 1989. – 262 с.

11. Формування дельтових ландшафтів у верхніх водосховищах Дніпровського каскаду / В.М. Стародубцев, В.А. Богданець, С.В. Яценко [та ін.] // Наукові доповіді НУБіП України. – 2010. – №5(21). – С. 13.

12. Шапар А.Г. Вплив водосховищ на стан водних ресурсів басейну р. Дніпро / А.Г. Шапар, О.О. Скрипник // Екологія і природокористування: зб. наук. праць ін-ту проблем природокористування та екології НАН України. – 2013. – Вип. 17. – С. 49-57.

13. Шапар А.Г. Основні напрями досліджень з реабілітації екосистем басейну р.Дніпро / А.Г. Шапар, О.О. Скрипник, Д.В. Чілій // Зб. наук. праць за матеріалами V Всеукр. конф. «Проблеми і перспективи розвитку академічної та університетської науки». – Полтава, 2012. – С.14–20.

14. Шапар А.Г. Систематизація задач наукового забезпечення переведення території басейну р.Дніпро до сталого функціонування / А.Г. Шапар, О.О. Скрипник, С.М. Сметана // Екологія і природокористування: зб. наук. праць ін-ту проблем природокористування та екології НАН України. – 2012. – Вип. 15. – С. 12–22.

## REFERENCES

1. Burdin Evgeniy. [Volga HPP cascade: Triumph and Tragedy of Russia]. Moskva: Rossiyskaya politicheskaya entsiklopediya; 2011. Russian.

2. Vyshnevskiy VI. [Water management system in the Dnipro Basin]. Kijev: Interpres L.T.D; 2011. Russian.

3. [Global trends of human development up to 2015. A publication of the National Intelligence Council]. Ekaterinburg: U-Faktoriya; 2002. Russian.

4. Gjunter Pauli. [Blue Economy: 10 Years, 100 Innovations, 100 million jobs. Report of the Club of Rome]. Kijev: Risk Reduction Foundation; 2012. Ukrainian.

5. Dem'janov VV. [Some possibilities of design solutions on rehabilitation of the Dnieper River within Dnipropetrovsk]. Ekologija i pryrodokorystuvannja. 2013;16:100-12. Ukrainian.

6. Kordjum V. [Viruses Evolution: Sample non-linear prognosis]. Visnyk NAN Ukrai'ny. 2003;4:25-41. Ukrainian.

7. Maksimovich NI. [Dnieper River and its basin]. Tipografiya S.V. Kul'zhenko; 1901. Russian.

8. [Action plan "Agenda 21"]. Kijev: Intelsfera; 2000. Ukrainian.

9. [River of the Life. The stories about Oleksander Topachevs'kyj]. Ukrai'na. Nauka i kul'tura. 2009;35:206-17. Ukrainian.

10. Skinner B. [Will there be enough to humanity of earth's resources]? Moskva: Mir; 1989. Russian.

11. Starodubcev VM, Bogdanec' VA, Jacenko SV. [Formation of the delta landscapes in the upper reservoirs of the Dnieper River cascade]. Naukovi dopovidi NUBiP Ukrai'ny. 2010;5(21):13. Ukrainian.

12. Shapar AG, Skrypnyk OO, Chelij DV. [Main research areas for the rehabilitation of the Dnieper River Basin Ecosystem]. Collection of scientific papers of Vth Ukrainian Conference Problems and prospects of the development of academic and university science; 2012. Poltava, Ukraine; 2012. Ukrainian.

13. Shapar AG, Skrypnyk OO, Smetana SM. [Systematization of problems for scientific providing of the transition of the Dnieper River Basin to the sustainable functioning]. Ekologija i pryrodokorystuvannja. 2012;15:12-22. Ukrainian.

14. Shapar AG, Skrypnyk OO. [Impact of reservoirs on water resources in the Dnieper River Basin]. Ekologija i pryrodokorystuvannja. 2013;17:49-57. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції  
03.04.2014



УДК 543.272.82:614.8.026.1:611.018.4:546.41:616.391

**Э.Н. Белецкая,  
Н.М. Онул,  
О.В. Безуб**

### **ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОТРОПНОСТИ СВИНЦА КАК ФАКТОРА РИСКА КАЛЬЦИЙДЕФИЦИТНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра общей гигиены  
(зав. – д. мед. н., проф. Э.Н. Белецкая)  
пл. Октябрьская, 4, Днепропетровск, 49027, Украина  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Oktyabr'skaya av., 4, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: enbelitska@mail.ru

**Ключевые слова:** свинец, фактор риска, костная ткань, остеотропность, кальций  
**Key words:** lead, risk factor, bone tissue, osteotropicity, calcium

**Реферат.** Гігієнічні аспекти остеотропності свинцю як фактору ризику кальційдефіцитної патології у людини (огляд літератури). Білецька Е.М., Онул Н.М., Безуб О.В. На сьогоднішній день проблема хімічного забруднення довкілля і внутрішнього середовища організму є надзвичайно актуальною. Серед всього спектру токсикантів особливу увагу вчені приділяють саме свинцю, оскільки він характеризується глобальністю розповсюдження в середовищі існування і політропністю дії на організм людини. Мета роботи – на основі аналітичного узагальнення наукових даних встановити особливості впливу свинцю на формування та функціонування кісткової тканини, балансу кальцію в організмі. Встановлено, що, незважаючи на низьку зовнішню експозицію металу, в біосубстратах людини його рівні набагато вище допустимих. При цьому кісткова тканина, в силу анатомо-фізіологічних особливостей, вибірково накопичує свинець, формуючи внутрішнє додаткове джерело його впливу на організм, потенціюючи таким чином токсичний вплив ксенобіотика. Тому біомоніторингові дані про вміст свинцю в кістковій тканині є важливим інформативним показником не тільки небезпеки, але і тривалості, постійності та комплексності його впливу на організм.

**Abstract.** Hygienic aspects of lead osteotropicity as a risk factor of calcium-deficit pathology in man (literature survey). Biletska E.M., Onul N.M., Bezub O.V. For today problem of chemical contamination of the environment and inner environment of the organism is extremely topical. Among all toxicants scientists pay special attention to lead, as it is characterized by a global prevalence in the environment and polytropic action on the human organism. Aim of the work – on the basis of analytical generalization of research data to establish peculiarities of lead impact on formation and functioning of bone tissue, calcium balance in the organism. It was determined that despite a low external exposure of metal, in man's biosubstrates its levels are much higher than allowable. Herewith bone tissue due to its anatomy-physiology peculiarities accumulates lead selectively, forming inner additional source of its impact on the organism, potentiating toxic impact of xenobiotic. Therefore biomonitoring data on lead content in bone tissue is an important informative finding not only of danger but of duration, permanence and complex impact on the organism.

Химическая агрессия техногенного загрязнения среды обитания человека, по мнению специалистов, является ведущим фактором риска для популяционного здоровья населения. Систематическое поступление контаминантов в определенные жизнеобеспечивающие среды - воздух, воду, почву, растительные и животные организмы, пищевые продукты по прямым и опосредованным миграционным цепям создает и комплексное, и комбинированное их влияние на организм. В огромной мере это касается соединений и веществ, обладающих способностью к кумуляции. При этом следует отметить, что именно химический фактор, с одной стороны,

является наименее изученным в этом отношении, с другой стороны – представляет наиболее существенную и резко возрастающую экологическую угрозу для здоровья человека.

Так, на заседании ООН (2011) обсуждался вопрос о регистрации в системе CAS - Chemical Abstrac Service, функционирующей с 1957 г., поскольку в 2010 г. зарегистрировано более 50 млн в основном искусственно синтезированных веществ и их соединений, из которых 1/3 - за последние 8 лет. По данным Регламента Европейского союза REACH, только на европейском рынке присутствует уже около 150 тысяч соединений и лишь 15% из них в той или

иной степени изучены в токсикологическом плане. По мнению Ю.А.Рахманина, Р.И. Михайловой (2014 г.), в Российской Федерации эта доля составляет 10-40% [27].

Воздействие химических веществ на человека в мировом масштабе приводит к огромным потерям жизни и здоровья населения. Так, только в 2004 году эти цифры составили 4,9 млн случаев смерти и 86 млн лет жизни, утраченных в результате смертности и инвалидности (ВОЗ, 2011г.), а в Европе, по данным Европейского химического агентства (ЕСНА-ЕХА), каждый третий случай заболевания связан с химическим фактором. Именно эти обстоятельства определили озабоченность тем, что "бремя и угрозы неинфекционных заболеваний создают главную проблему устойчивому развитию в XXI веке" (Международный Саммит «РИО+20»).

С позиций профилактической медицины в последние десятилетия учеными накоплен огромный материал, характеризующий техногенное загрязнение среды обитания человека химической природы и его влияние на организм. Прежде всего это касается промышленно развитых территорий и мегаполисов, где повышенный уровень загрязнения окружающей среды сочетается с высокой мобильностью населения, выраженным его расслоением по социально-экономическим стратам. Значительное место в этих исследованиях занимает макро- и микро-элементный состав организма, особенности обмена и баланса химических элементов как информативный индикатор внешнесредовой нагрузки и риска для здоровья человека.

Отечественные и зарубежные ученые последние несколько десятилетий рассматривают организм человека как своеобразную аккумулялирующую среду, химический состав которой достаточно изучен и продолжает активно исследоваться в тесной взаимосвязи с внешнесредовыми воздействиями и, в первую очередь, негативного техногенного происхождения.

Учитывая то обстоятельство, что в организме человека костная ткань обладает наивысшими кумулятивными свойствами по отношению ко многим ксенобиотикам, в частности к группе тяжелых металлов, среди которых свинец лидирует по степени сродства к костной ткани, мы сочли целесообразным проанализировать отечественную и зарубежную литературу в данном направлении, актуальном с позиций профилактической медицины.

Как известно, свинец является природным токсичным металлом, который встречается в земной коре. Его широкое применение вызвало

масштабное экологическое загрязнение биосферы, активное воздействие на людей и существенные проблемы общественного здравоохранения во многих странах мира. В процессе природной эмиссии в атмосферу ежегодно выделяется в среднем 27 тыс.т свинца, однако большая его часть поступает в окружающую среду в результате деятельности человека, т.е. антропогенного характера [18].

Важным источником экологического загрязнения биосферы свинцом являются его добыча, выплавка, промышленное производство и переработка вторичного сырья, использование свинцовых красок и этилированного бензина. По данным ВОЗ (2013г.), более трех четвертей глобального потребления свинца приходится на производство свинцово-кислых батарей для моторного транспорта. Наряду с этим, свинец применяется в различной продукции, например, в пигментах, красках, припое, витражах, хрустале, боеприпасах, керамической глазури, ювелирных изделиях, игрушках, а также в некоторой косметике и в народной медицине. Питиевая вода, поступающая по свинцовым трубам или трубам, соединенным свинцовым припоем, может содержать свинец.

Распространенность свинца в среде обитания человека в настоящее время носит глобальный характер. Несмотря на достаточно низкие концентрации свинца, которые обнаруживаются в воздухе, воде, пищевых продуктах, этот токсикант является особо опасным для человека вследствие его способности к кумуляции в организме. Соединения свинца не разрушаются в почве, воде, растениях и организме животных, могут длительно сохраняться в объектах окружающей среды. Эти особенности постоянно подчеркивают практически все ведущие специалисты, изучающие проблему свинцового загрязнения [3, 10, 11, 12, 13, 19, 28, 30, 32, 34, 35].

В настоящее время содержание свинца в крови людей достигает таких уровней, которые способны вызвать серьезные изменения в организме. Уже сейчас отсутствует интервал между допустимыми концентрациями свинца в моче и крови и его естественным содержанием. В США отравления свинцом являются самой распространенной интоксикацией, связанной с загрязнением окружающей среды [22].

Учитывая цель обзора, мы сочли необходимым проанализировать доступные данные об особенностях накопления свинца в депонирующей его костной ткани организма человека как информативного биосубстрата при внешнесредовых воздействиях.

Свинец особенно опасен из-за способности стойко накапливаться в кости и становиться источником поддержания повышенного его уровня в крови длительное время даже после прекращения внешней экспозиции [42], что позволяет считать содержание свинца в кости единственным надежным детерминантом загрязнения организма [45]. И если кровь, как динамическая система, отражает непосредственное влияние свинца на организм [43], то, учитывая способность данного элемента к накоплению, его содержание в депонирующих тканях характеризует постоянство и длительность поступления в организм [12, 29].

В организме свинец находится в двух видах. Рядом специалистов установлено, что большая часть свинца (90-95%) депонируется в костной ткани и является результатом длительного его поступления в организм даже при низких внешних экспозициях и представляет собой стабильную фракцию [8, 28, 49, 53, 58]. При этом около 70% свинца в скелете приходится на трубчатые кости. Следует отметить, что период полувыведения абиотика из стабильной фракции в костях варьирует от 10 до 16 лет [38].

Свинец в организме находится в двух фракциях – стабильной, которая сосредоточена в костной ткани, и обмениваемой фракции. Из 95% обмениваемой фракции свинца 5-10% сосредоточено в эритроцитах. В свою очередь, стабильная фракция свинца подразделяется на лабильную и инертную. Инертная фракция представлена отложением нерастворимых солей свинца в костной ткани, лабильная являет собой промежуточное звено инертной и обмениваемой фракций. При физиологическом стрессе и ацидозе может произойти мобилизация инертной фракции свинца из его депо, что увеличивает его содержание в крови. Поэтому повышение содержания свинца в крови человека может наблюдаться долгое время после окончания контакта с ним [12].

Установлено, что за сравнительно небольшой исторический период существования человечества на Земле, в результате исследований многочисленных археологических останков, концентрация свинца в костях современного человека в 10-300 раз больше, чем в скелетах людей, живших 1600 лет назад [44].

В ставшей уже классической работе Эмсли Дж. (1993) [36] приведены данные о содержании свинца в организме современного человека, среднее количество которого во всем теле человека составляет 120 мг, от 3,6 до 30 мг/кг которого содержится в костной ткани, по данным [26] эта величина составляет 0,002-0,02%.

Учитывая то обстоятельство, что клинически витально определить содержание свинца во внутренних органах по понятным причинам затруднительно, для этих целей разработаны математические модели, которые позволяют рассчитать количество свинца в костях и мягких тканях, если известно содержание металла в моче или крови и его концентрация в зоне дыхания человека [2, 23].

Следует подчеркнуть, что с позиций токсикологии процесс депонирования свинца в костной ткани не следует рассматривать как механическое его отложение. Под депонированием подразумевается особый вид распределения ксенобиотика в организме, механизм которого реализуется тремя видами: активный захват клетками ксенобиотика и его удержание, высокое сродство вещества к биомолекулам и высокая растворимость в липидах. Для депонирования свинца характерен именно механизм высокого сродства к биомолекулам костной ткани, способности образовывать ковалентные связи. Учитывая, что кальций и свинец распределяются, депонируются и метаболизируются практически идентично, выведение фиксированного в костях свинца возможно при снижении содержания кальция в крови [15]. В работах [47] это положение получило свое подтверждение, поскольку доказано, что при снижении уровня кальция в крови гомеостатические системы организма мобилизуют не только его, но и свинец из депо в костях.

В последние годы возрос научный интерес к вопросам функционирования костной системы при воздействии внешнесредовых факторов, особенно свинца [7, 8, 14, 31]. Свинец как остеотропный элемент избирательно накапливается в костной ткани в количестве до 90% у индивидов одного возраста и пола [33]. При этом, по данным Popovic M. et al. (2005) [45], у женщин-плавильщиц в большеберцовой кости содержание свинца достоверно меньше, чем у мужчин, что актуализирует проблему индивидуального прогнозирования обмена остеотропных веществ.

Показано, что именно скелет характеризуется выраженной пластичностью и обладает чувствительной реакцией через обменные процессы на влияние экзогенных химических факторов [5].

Так, по данным Ахполовой В.О. (2011г.) [1], при экспериментальной свинцовой интоксикации в дозе 40 мг/кг содержание свинца в костях возрастает на 500% по сравнению с интактной группой животных. Моделирование кальциемии усиливает повреждающее действие свинца, приводя к возрастанию его накопления в костях,

а экспериментальная гиперкальциемия, наоборот, снижает его накопление в костной ткани.

Сходные результаты были получены Peraza M.A. et al. (1998) [41], которые авторы объясняют известными антагонистическими взаимоотношениями свинца и его способностью вытеснять кальций из специфических мест связывания с лигандами и нарушать его пассивный транспорт. Свинец, как конкурентный биометалл по отношению к кальцию, может вытеснять его из избирательных мест связывания с фосфатными, карбоксильными и сульфатными лигандами в тканях и на клеточных мембранах, реализуя свое повреждающее действие на них через нарушение пассивного транспорта через мембраны.

В исследованиях механизма кумуляции свинца на крысах при воздействии 0,01 DL50 ацетата свинца в течение 5 недель содержание кальция в костях снижалось на 6,2-13,9%, что позволило авторам высказать предположение о том, что процесс накопления свинца в организме крыс в случае его избыточного экзогенного поступления не является пассивным, а связан с вытеснением кальция из костной ткани и, вероятно, из тканей внутренних органов (печень, мозг, селезенка), а также выведением его из крови. Однако материальная кумуляция не является беспредельной: при насыщении свинцом депо, способных к обмену (внутренние органы и кровь), процесс его депонирования переключается на костную ткань, накопление свинца в которой сопровождается значительной потерей кальция [10].

В экспериментальных исследованиях при свинцовой интоксикации, наряду с нарушением химического состава костной ткани, происходят морфологические изменения. Так, 3-х месячное введение с водой свинца в концентрации 230 мг/л вызывает дегенеративные нарушения межпозвоночных дисков. Ацетат свинца в дозе 45 мг/кг в сутки влияет на рост и развитие структурной организации костной ткани в раннем онтогенезе вследствие эмбриотоксического эффекта [6]. Результаты исследований Ермош-каевой Э.П. (2004) [9] свидетельствуют о том, что свинец даже на уровне предельно допустимой дозы активно кумулируется в костной ткани и определяет морфологические нарушения в организме и костной ткани как взрослых крыс, так и в первом и втором поколениях экспонированных животных.

По данным ряда ученых [51], содержание в минерализованных тканях организма металлов коррелирует с их количеством в объектах окружающей среды, особенностями режима питания, патологией минерализованных тканей.

При воздействии свинца на организм, наряду с накоплением его в костной ткани, происходит угнетение митохондриального дыхания, усиление окисления липидов, нарушение кальциевого гомеостаза клетки [40].

Свинец при хронической низкодозовой нагрузке, которая чаще всего имеет место в реальных условиях крупных промышленных городов, нарушает обменные процессы в костной ткани. Так, клиническими исследованиями, выполненными [24] в г. Пермь, установлено, что при содержании свинца в крови выше референтного уровня происходит снижение интенсивности костного метаболизма у детей как одна из причин резкого прироста среди них болезней костно-мышечного аппарата - на 1200% за последние 10 лет.

В реальных условиях промышленных городов постоянное комплексное поступление низкодозовых величин свинца в организм человека формирует высокий уровень его содержания уже в антенатальный период развития плода. Так, при исследовании содержания тяжелых металлов (Pb, Cd, Ni, Cu, Zn, Fe) в костной ткани 20-недельных плодов, матери которых являлись жительницами крупного промышленного города Украины, установлено, что из абиотических металлов только концентрация свинца была в 3 раза выше биологической нормы ( $0,29 \pm 0,17$  мкг/г), содержание же кадмия и никеля ей соответствовало, однако наблюдалось снижение эссенциальных металлов – меди, цинка, железа в 2-4 раза [25]. Автор связывает эти результаты с трансплацентарной миграцией металлов в организм плода в результате незрелости плаценты в этот критический период онтогенеза, биоантагонизмом металлов и эффектом мимикрии биогенных и абиогенных металлов, в результате которого незрелый плод принимает последние за жизненно важные соединения и накапливает их. Подобные результаты в условиях Одесской области получены и Никогосян Л.Р. (2011) [20].

На конференции американского педиатрического общества в Бостоне в 2000 году обсуждались настораживающие в социальном плане результаты исследований содержания свинца в костях 350 подростков 12-18 лет, которые выявили более высокие уровни ксенобиотика у тех из них, кто был осужден за правонарушение [56].

Установлено, что основой кристаллической фазы костей и зубов человека является дефектный карбонатный и кальцийдефектный гидроксипапатит, подвергающийся морфологическим, структурным, ультраструктурным и концентрационным изменениям в зависимости от возраста

и внешних условий. При этом дефектность кристаллической структуры функционально обусловлена, но не изучена полностью [39, 57]. В зависимости от химического состава среды, на поверхности биоматериала путем обмена ионов осуществляются чрезвычайно быстрые структурные и концентрационные изменения. При этом изменения структурных характеристик самих кристаллов остаются минимальными. Именно это обеспечивает возможность отложения в скелетной и зубной ткани вполне удовлетворительного, функционально полноценного минерального вещества даже в условиях резкого колебания экологической ситуации и диеты, что позволяет костной ткани успешно выполнять две главные физиологические функции – механическую и биохимическую, как депо минералов, поскольку в ней сосредоточено 99% кальция, 85% фосфора, 25% натрия и калия от общего их количества в организме [46].

Зубная ткань, как более доступный и неинвазивный биосубстрат для исследований, подчинена таким же закономерностям накопления остеотропных поллютантов – фтора, свинца, стронция и др., которая отражает процесс их длительной кумуляции в организме [8, 17, 28, 32, 48, 50, 54]. По мнению специалистов, структура зубов с хронической точностью фиксирует метаболические изменения в организме, поэтому возможности определения в зубах химических загрязнителей *in situ*, с использованием биопси-эмалиевых образцов, расширяет границы использования зубов в качестве монитора состояния здоровья человека [55].

Макроструктура зубов, с позиций биоминералогии, гораздо сложнее костной ткани. Она состоит из эмали, дентина. Если дентин и кость схожи между собой, то эмаль по химическому составу сильно отличается, поскольку не содержит органической фазы, являясь самым твердым материалом в организме и не восстанавливается, подобно остеокластам и остеобластам. В ней, как и в дентине, активно накапливаются остеотропные элементы, число которых свыше 30 – медь, стронций, цинк, алюминий, магний, свинец и др. Так, по данным [46], содержание свинца в ткани зуба в весовых % составляет 0,1(эмаль), 0,004 (дентин), 0,08 (кость). Его содержание в молочных зубах детей составляет  $4,0 \pm 1,1$  мкг/г, в постоянных –  $13,3 \pm 1,1$  мкг/г.

Концентрация свинца в зубах четко коррелирует не только с его содержанием в других биосубстратах человека, но и с поведенческими и эмоциональными нарушениями, а также с

показателями интеллектуального развития. Так, у детей 7-12 лет, проживающих вблизи свинцово-цинкового производства, содержание данного токсиканта находилось в пределах 2-32 мкг/г и различия в значениях умственных показателей, психомоторного статуса и показателя IQ отмечался среди детей с концентрацией свинца в зубах выше 10 мкг/г [48, 52].

Техногенность происхождения свинца в зубах детского населения промышленных городов доказана в ряде работ. Так, содержание свинца и кадмия в зубной эмали бельгийских и кенийских детей градопромышленных территорий в 8 раз выше, нежели у детей сельских районов [37], у 3-4 летних грузинских детей промышленного города концентрация свинца в твердых тканях зубов составляет 7,21 мг/кг, что на 44,5% выше, чем у детей контрольного района [21]. Высокая степень техногенной детерминированности свинца в молочных зубах украинских дошкольников, проживающих в крупнейшем промышленном городе Украины – Днепропетровске, установлена в работе В.І.Главацької [4]. Концентрация свинца у детей составляет  $23,2 \pm 1,8$  мкг/г, что в 4,6 раза превышает рекомендованную Европейским бюро ВОЗ физиологическую норму и аналогичные данные детей контрольного города ( $5,1 \pm 1,1$  мкг/г). В верхних резцах содержание свинца в 1,4 раза статистически выше чем в нижних. В этих же исследованиях математически доказана четкая зависимость содержания свинца в зубах с загрязнением им воздуха, пищи, а также с уровнем суммарного суточного поступления металла в организм.

Важные закономерности накопления свинца в альвеолярных отростках получены в экспериментальных исследованиях на крысах Лахтіним Ю.В. [16]. Установлено, что при воздействии водного раствора нитрата свинца в концентрации 0,1 мг/л на альвеолярные отростки челюстей его содержание возросло в 31 раз, с  $0,13 \pm 0,04$  до  $100,6 \pm 48,6$  мкг/г по сравнению с контролем. В механизме воздействия свинца автор предполагает 2 пути влияния на костную ткань – непосредственное действие путем вставки ионов металла в вакуумные места, замены кальция на них, нарушения функциональных свойств кристаллов и деструкции, а также опосредованное воздействие, инициирующее оксидативный стресс, вызывающий морфофункциональные преобразования, биохимические реакции, стимулирующие резорбтивные процессы в костной ткани.

Таким образом, аналитическое обобщение научных данных позволяет утверждать, что

глобальный и опасный для человека токсикант - свинец формирует постоянство воздействия на организм человека с хронической низкодозовой нагрузкой ввиду широкого распространения в среде его обитания. Несмотря на низкую внешнюю экспозицию металла, в биосубстратах человека его уровни гораздо выше допустимых. При этом костная ткань, в силу анатомо-физиологических особенностей, избирательно кумулирует свинец в наибольших количествах, формируя внутренний дополнительный источник его воздействия на организм, потенцируя таким образом токсическое влияние ксенобиотика. Поэтому биомониторинговые данные о содержании свинца в костной ткани являются

важным информативным показателем не только опасности, но и длительности, постоянства, комплексности его воздействия на организм, поскольку учитывают все пути поступления металла в организм, основанном на количестве вещества. В связи с вышеизложенным, предложенная академиком Г.И.Сидоренко концепция установления "допустимого уровня накопления химических элементов" приобретает особое значение в положении о максимально допустимой нагрузке на население с учетом влияния всех факторов окружающей среды, как новый уровень гигиенической регламентации вредных веществ для человека.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахпалова В.О. Особенности развития почечных проявлений свинцовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / В.О. Ахпалова. – Владикавказ, 2011. – 15 с.
2. Безель В.С. Моделирование обмена свинца в организме человека / В.С.Безель, О.Г.Архипова, Н.А.Павловская // Гигиена и санитария. – 1984. - № 4. – С. 46-48.
3. Білецька Е.М. Гігієнічна оцінка сумарного надходження важких металів до організму в умовах промислових міст / Білецька Е.М. // Довкілля та здоров'я. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 2-6.
4. Главацька В.І. Вміст свинцю у молочних зубах дітей промислового міста / В.І.Главацька // Довкілля та здоров'я.-2005. – № 2. – С. 54-56.
5. Григанов М.В. Варианты оксификации костей запястья у детей Астраханской области / М.В. Григанов // Морфология. – 2006. – № 4. – С. 12.
6. Грызлова Л.В. Влияние ацетата свинца на плацентарный барьер и на развитие костной ткани в раннем онтогенезе: экспериментальные исследования: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук / Л.В. Грызлова. – Саранск, 2006. – 16 с.
7. Дабахов М.В. Тяжелые металлы: экотоксикология и проблемы нормирования / М.В.Дабахов, Е.В. Дабахова, В.И. Титова. - Н. Новгород: Изд-во ВВАГС, 2005. – 165 с.
8. Довгалюк Т.Я. Деякі зміни у скелеті й структурах кісткової тканини при надходженні свинцю в організм / Т.Я.Довгалюк, В.С.Пикалюк // Одес. мед. журнал. – 2000. – № 1 (57). – С. 81-83.
9. Ермошкаева Э.П. Морфологические изменения в организме лабораторных крыс и их потомства при отравлении уксуснокислым свинцом и оксидом цинка: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. вет. наук / Э.П. Ермошкаева. – Екатеринбург, 2004. – 16 с.
10. Зависимость изменения иммунных и биохимических механизмов поддержания гомеостаза от материальной кумуляции свинца в организме (экспериментальное исследование) / Ю.И. Кундиев, В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха [и др.] // Медицина труда и пром. экология.- 2001.- № 5.- С.11-17.
11. Зербино Д.Д. Химические болезни / Д.Д. Зербино // Лікування та діагностика. – 2003. – № 4. – С. 10-13.
12. Измеров Н.Ф. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг / Н.Ф. Измеров. – М., 2000. - 256 с.
13. Кацнельсон Б.А. Биологическая профилактика интоксикаций неорганическими веществами / Б.А. Кацнельсон, Т.Д.Дегтярева, Л.И.ПРивалова // Токсикол. вестник. – 2004. - №9. – С. 19-23.
14. Коршунова В.В.Толерантность крыс к антропогенным загрязнителям (свинцу и кадмию) на фоне применения растительных добавок: автореф. дис. на соискание учено. степени канд. биол. наук / В.В. Коршунова. – Новосибирск, 2004. – 19с.
15. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А.Куценко. - Санкт-Петербург, 2002. - 119с.
16. Лахтін Ю.В. Особливості кумуляції важких металів в альвеолярному відростку щурів при їх надмірному надходженні / Ю.В.Лахтін //Загальна патологія та патол. фізіологія. – 2012. – № 7 (1). – С. 69-74.
17. Луковенко В.П. Определение свинца в молочных зубах для оценки воздействия его на организм / В.П. Луковенко // Врачеб. дело. – 1990. – № 4 (943). – С. 105-107.
18. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - М.: Медицина,1991. – 496 с.
19. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / И.В. Мудрый, Т.К.Короленко // Врачеб. дело. – 2002. – № 5-6. – С. 6-10.
20. Никогосян Л.Р. Прогнозування антенатальної загибелі плода, враховуючи наявність важких металів / Л.Р.Нікогосян // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 1 (23). – С. 79-82.
21. Особенности элементного состава твердых тканей зубов в зависимости от состояния

окружающей среды / Н.Н. Суладзе, Т.Э. Шишнияшвили, В.В. Маргвешвили, К.А. Кобахидзе // Мед. новости Грузии.- 2014.-№1 (226).- С.7-11.

22. Отравление свинцом и здоровье: информ. бюллетень ВОЗ №379, сентябрь 2013.

23. Павловская Н.А. Клинико-лабораторные аспекты раннего выявления свинцовой интоксикации / Н.А.Павловская, Н.И.Данилова // Медицина труда и пром. экология. – 2001. – №5. – С. 18-22.

24. Патогенетические связи маркеров костного метаболизма и клинико-лабораторных показателей у детей с хронической низкодозовой нагрузкой металлами / Н.В. Зайцева, О.Ю. Устинова, Б.А. Землянова, Д.А. Кириянов // Вестник Пермского ун-та. – 2009. – Вып. 9. – С. 168-176.

25. Плачков С.Ф. Важкі метали в плодах вагітних – мешканок великого індустріального міста та їх гігієнічна оцінка / С.Ф.Плачков // Медичні перспективи. – 2008. – Т XIII, № 4. – С. 69-71.

26. Прохончук А.А. Гомеостаз костной ткани в норме и при экспериментальном воздействии / А.А. Прохончук, Н.А. Жижина, Р.А. Тигранян. – М.: Наука, 1984. – 200 с.

27. Рахманин Ю.А. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины / Ю.А. Рахманин, Р.И. Михайлова // Сб. материалов пленума «Приоритеты профилактического здравоохранения и устойчивого развития общества: состояние и пути решения проблем». 12-13 дек. 2013 / под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2013. – С.3-7».

28. Ревич Б.А. Биомониторинг токсических веществ в организме человека / Б.А. Ревич // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 26-31.

29. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Соркина, Н.Н. Молодкина [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2001. – № 5. – С. 29-34.

30. Свинець в умовах промислових міст: зовнішня експозиція, біомоніторинг, маркери дії та ефекту, профілактика / І.М. Трахтенберг, Е.М. Білецька, В.Ф. Демченко [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2002. – Т. 22, № 3. – С. 10-12.

31. Сікора В.З. Порушення будови та мінерального складу кісток скелета в умовах впливу солей важких металів та її корекція помірними динамічними навантаженнями / В.З.Сікора, К.А.Романюк // Вісник морфології. - 2009.- №15 (1).- С.29-30.

32. Скальный А.В. Диагностика, профилактика и лечение отравлений свинцом / А.В. Скальный, А.Т. Быков, Б.В. Лимин. - М.: Защита, 2002. - 52с.

33. Стариченко В.И. Индивидуальные особенности кинетики остеотропных веществ: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. мед. наук / В.И. Стариченко. – Челябинск, 2007. – 50 с.

34. Трахтенберг И.М. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца / И.М.Трахтенберг, С.П.Луговской // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, №1. – С. 63-74.

35. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М. Сер-

дюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. – Днепропетровск : АРТ – ПРЕСС, 2004. – 148 с.

36. Эмсли Дж. Элементы / Дж. Эмсли. – М.: Изд-во “МИР”, 1993. – 25 с.

37. A comparative study of the lead and cadmium content of surface enamel of Belgian and Kenyan children / R. Cleymae, P.Y. Retief [et al.] // Scie. Total Environ.- 1990. – Vol. 104, N 3.

38. Bernard S.S.F. Dosimetric data and metabolic model for Lead / S.S.F. Bernard // Health Phys. – 1977. – N 32. – P. 44-46.

39. Boskey A.L. Bone mineral crystal size / A.L. Boskey // Osteoporos Int.- 2003. – Vol. 14, Suppl 5. – S. 16-21.

40. Choudhury H., Muidipolli A. Potential considerations, & concerns in the risk characterization for the interaction profiles of metals / H.Choudhury, A. Muidipolli // Inohan G. Med Res. – 2008. – Vol. 128, N 4. – P. 462-483.

41. Effects of micronutrients on metal toxicity / M.A. Peraza, F. Ayaloop-Fierro, D.S. Barder [et al.] // Environ Health Perspect. – 1998. – Vol. 106, Suppl. 1. – P. 203-216.

42. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of biphosphate treatment in a pilot study / B. Julson, K. Mizon, H. Smith [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2002. – Vol.110. - P.1017-1024.

43. Fischbach F.T. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests / F.T.Fishbach, M.B.Dunning. – N/Y.: Lippincott Williams Wilkins, 2008. – 1344 p.

44. Human tooth enamel as a record of the comparative lead exposure of prehistoric and modern people / P. Budd, J. Montgomery, J. Evans, B. Barreizo // Scintifical Total Environment. – 2000. – Vol. 263. – P. 1-10.

45. Impact of occupational exposure on lead levels in women / M. Popovic, F.E. Mc Neit, D.R. Chettle [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 113, N 4. – P. 478-484.

46. Iross K.A. Biomedical Application of Apatites / K.A.Iross, C.C.Berndt // M.I. Kohn, Rakova I. Hughes I.M. Phosphates: geochemical,geobiological and materials importance. Mineralogical Society of America. Series: Reviews in mineralogy and geochemical. – 2002. - Vol. 48. - P.631-672.

47. Mahaffey K.R. Enviremental lead toxicity: nutrstion as a compontnt of intervention / K.R.Mahaffey // Environ Health Perspect. – 1990 – Vol. 89. – P. 75-78.

48. Michael B. Blood lead tooth relationship among Boston children / B.Michael, A.Leviton, D.Bellingez // Bull. Environment Toxicology. – 1989. – Vol. 43, N 4. – P.485-492.

49. Patrick L. Lead toxicity: a review of the literature. Part 1:Exposure,evaluation and treatment / L. Patrick // Alternative Med. Review.-2006.-Vol. 11, N 1. – P. 1-22.

50. Prevalence of lead poisoning among two yeaz-old children in Vermont / L.G. Paulozzi, G. Shapp, R.E. Drawbaugh, J.K. Carney // Pediatrics. – 1995. – N 96, N 1. – P. 78-81.

51. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues / A.D. Shpak,



A.B. Brik, V.L. Karbovskiy, L.I. Posenteld // Progress Physics Metals. – 2003. – N 4 N 4. – P. 303-336.

52. Rabinowits M.B. Relating too blood lead levels in children / M.B.Rabinowits // Bull. Environment Contamination Toxicology. – 1995. – N 55. –P. 853-857.

53. Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead / A.Rosin // IMAJ. – 2009. – Vol. 11. – P. 689-694.

54. The association between environmental lead exposure and bone density in children / G.E.Campbell, R.N.Rosier, L.Novotny, G.E.Puras // Environ Health Perspect. – 2004. – Vol. 112. – P. 1200-1203.

55. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring close and consideration of other methodolo-

gical issues / H. Hu, R. Shih, R. Rthenberg, B.S. Schwartz // Environ. Health Perspect. – 2007. – Vol. 115, N 3. – P. 455-462.

56. Wakefield I. The lead effect? / I. Wakefield // Environ. Health Perspect. -2002. – Vol. 10, N 10. – P. A574-A580.

57. Wopenka B. A mineralogical perspective on the apatite in bone / B.Wopenka, I.D. Pasteris // Material science and engineering. – 2005. – Vol. C 25. – P. 131-143.

58. Yong-Soo Choi. Pathophysiology of degenerative disc disease / Yong-Soo Choi //Asian Spine G. – 2009. – Vol. 3, N 1. – P. 39-44.

## REFERENCES

1. Akhpalova VO. [Features of development of renal manifestations of lead intoxication in rats in conditions of altered calcium homeostasis]: Avtoref. diss. k.med.n. – Vladikavka. 2011;15. Russian.

2. Bezel' VS, Arkhipova OG, Pavlovskaya NA. [Simulation of lead exchange in the human body]. Gig.i san. 1984;4:46-48. Russian.

3. Bilets'ka EM. [Hygienic evaluation of the total entry of heavy metals into organism under conditions of industrial cities]. Dovkillya ta zdorovya. 1999;3(2):2-6. Ukrainian.

4. Glavats'ka VI. [The lead content in milk teeth of children's of industrial city]. Dovkillya ta zdorovya. 2005;2:54-56. Ukrainian.

5. Griganov MV. [Variants of wrist bones ossification in children Astrakhan region]. Morfologiya. 2006;4:12. Russian.

6. Gryzlova LV. [Influence of lead acetate on placental barrier and development of osseous tissue in early ontogenesis: experimental research]: Avtoref. diss. k.biol.n. – Saransk. 2006;16. Russian.

7. Dabakhov MV, Dabakhova EV, Titova VI. [Heavy metals: Ecotoxicology and valuation problems]. N.Novgorod: Izd-vo VVAGS. 2005;165. Russian.

8. Dovgalyuk TYa, Pikalyuk VS. [Some changes in the skeleton and bone structures on lead entry in the body]. Odes'kiy medichniy zhurnal. 2000;1(57):81-83. Ukrainian.

9. Ermoshkaeva EP. [Morphological changes in laboratory rats and their offspring during poisoning with lead acetate and zinc oxide]: Avtoref. diss k.veter.n. Ekaterinburg. 2004;16. Russian.

10. Kundiev YuI, Stezhka VA, Dmitrukha NN. [Dependence of immune and biochemical mechanisms of homeostasis from material accumulation of lead in the body (an experimental study)]. Meditsina truda i prom. ekologiya. 2001;5:11-17. Russian.

11. Zerbino DD. [Chemical disease]. Likuvannya ta diagnostika. 2003;4:10-13. Russian.

12. Izmerov NF. [Lead and health]. Hygienic and medical-biological monitoring. 2000;256. Russian.

13. Katsnel'son BA, Degtyareva TD, PRivalova LI. [Biological prevention of intoxication with inorganic

substances]. Toksikologicheskiy vestnik. 2004;9:19-23. Russian.

14. Korshunova VV. [Tolerance of rats to anthropogenic pollutants (lead and cadmium) during treatment with herbal supplements]: Avtoref. dis. k.biol.n. Novosibirsk. 2004;19. Russian.

15. Kutsenko SA. [Basics of toxicology]. Sankt-Peterburg. 2002:119. Russian.

16. Lakhtin YuV. [Features of heavy metal accumulation in rat alveolar process in their excessive entry]. Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya. 2012;7(1):69-74. Ukrainian.

17. Lukovenko VP. [Determination of lead in deciduous teeth to assess its impact on the body]. Vrachebnoe delo. 1990;4(943):105-107. Russian.

18. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Stochkova LS. [Human microelementoses]. Meditsina. 1991;496. Russian.

19. Mudryy IV, Korolenko TK. [Heavy metals in the environment and their effects on the body]. Vrachebnoe delo. 2002;5-6:6-10. Russian.

20. Nikogosyan LR. [Prediction of antenatal fetal death, considering presence of heavy metals]. Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny. 2011;1(23):79-82. Ukrainian.

21. Suladze NN, Shishniashvili TE, Margveshvili VV, Kobakhidze KA. [Features of the elemental composition of hard tissues of teeth, depending on the state of the environment]. Meditsinskie novosti Gruzii. 2014;1(226):7-11. Russian.

22. [Lead poisoning and health. Information]. WHO Fact Sheet number 379, September; 2013. Russian.

23. Pavlovskaya NA, Danilova NI. [Clinical and laboratory aspects of early detection of lead intoxication]. Meditsina truda i prom. ekologiya.2001;5:18-22. Russian.

24. Zaytseva NV, Ustinova OYu, Zemlyanova BA, Kir'yanov DA. [Pathogenic communication markers of bone metabolism and clinical and laboratory parameters in children with chronic low-dose load metals]. Vestnik Permskogo universiteta. 2009;9:168-176. Russian.

25. Plachkov SF. [Heavy metals in the fetuses of pregnant women - residents of large industrial cities and

hygienic rating]. *Medichni perspektivi*. 2008;13(4):69-71. Ukrainian.

26. Prokhonchuk AA, Zhizhina NA, Tigranyan RA. [Bone homeostasis in the norm and experimental exposure]. M.: Nauka. 1984;200. Russian.

27. Rakhmanin YuA, Mikhaylova RI. [Environment and Health: Priorities for Preventive Medicine]. Sb. materialov plenuma «Prioritety profilakticheskogo zdravookhraneniya i ustoychivogo razvitiya obshchestva: sostoyanie i puti resheniya problem, 12-13 dek. 2013. 2013;3-7. Russian.

28. Revich BA. [Biomonitoring of toxic substances in the human body]. *Gig. i sanit.* 2004;6:26-31. Russian.

29. Korbakova AI, Sorkina NS, Molodkina NN. [Lead and its effect on the body (a review)]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2001;5:29-34. Russian.

30. Trakhtenberg IM, Bilets'ka EN, Demchenko VF. [Lead in industrial cities: external exposure, biomonitoring markers of performance and effect, prevention]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2002;22(3):10-12. Ukrainian.

31. Sikora VZ, Romanyuk KA. [Violation of structure and mineral composition of bones under the influence of heavy metals and its correction with moderate dynamic loads]. *Visnik morfologii*. 2009;15(1):29-30. Ukrainian.

32. Skal'nyy AV, Bykov AT, Limin BV. [Diagnosis, prevention and treatment of lead poisoning]. *Zashchita*. 2002;52. Russian.

33. Starichenko V.I. [Individual peculiarities of kinetics of osteotropic substances]: Avtoreferat diss. d.med.n. Chelyabinsk. 2007;50. Russian.

34. Trakhtenberg IM, Lugovskoy SP. [Role of endothelium in the mechanisms of development of vasotoxic effects of lead]. *Zhurnal AMN Ukraini*. 2005;11(1):63-74. Russian.

35. Serdyuk AM, Belitskaya EN, Paran'ko NM, Shmatkov GG. [Heavy metals of the external environment and their impact on the reproductive function of women]. *Dnepropetrovsk : ART – PRESS*. 2004;148. Russian.

36. Emsli Dzh. [Elements]. M.: Izd-vo "MIR". 1993;25. Russian.

37. Cleymae R, Retief PY. A comparative study of the lead and cadmium content of surface enamel of Belgian and Kenyan children. *Sc. Total Environ*. 1990;104(3).

38. Bernard SSF. Dosimetric data and metabolic model for Lead. *Health Phys*. 32:44-46.

39. Boskey AL. Bone mineral crystal size. *Osteoporos Int*. 2003;14(5):16-21.

40. Choudhury H, Muydipolli A. Potential considerations, & concerns in the risk characterization for the interaction profiles of metals. *Inohan G. Med Res*. 2008;128 (4):462-83.

41. Peraza MA, Ayalap-Fierro F, Barder DS. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Perspect*. 1998;106(1):203-16.

42. Julson B, Mizon K, Smith H. Evidence Central: Skeletal lead release during bone resorption: effect of biphosphate treatment in a pilot study. *Environ. Health Perspect*. 2002;110:1017-24.

43. Fischbach FT, Dunning MB. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. N/Y.: Lippincott Williams Wilkins. 2008;1344.

44. Budd P, Montgomery J, Evans J, Barreizo B. Human tooth enamel as a record of the comparative lead exposure of prehistoric and modern people. *Scientific Total Environment*. 2000;263:1-10.

45. Popovic M, Mc Neit FE, Chettle DR. Impact of occupational exposure on lead levels in women. *Environ. Health Perspect*. 2003;113(4):478-84.

46. Iross KA, Berndt CC, In Kohn MI, Rakova I, Hughes IM. Biomedical Application of Apatites. Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. *Mineralogical Society of America. Series: Reviews in mineralogy and geochemical*. 2002;48:631-72.

47. Mahaffey KR. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. *Environ Health Perspect*. 1990;89:75-78.

48. Michael B, Leviton A, Bellingez D. Blood lead tooth relationship among Boston children. *Bull. Environment and Toxicology*. 1989;43(4):485-92.

49. Patrick L. Lead toxicity: a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation and treatment. *Alternative Medicine Review*. 2006;11(1):1-22.

50. Paulozzi LG, Shapp G, Drawbaugh RE, Carney JK. Prevalence of lead poisoning among two year-old children in Vermont. *Pediatrics*. 1995;96(1):78-81.

51. Shpak AD, Brik AB, Karbovskiy VL, Posenteld LI. Properties of nanoscale particles on the basis of metals localized into biological tissues. *Progress in physics of metals*. 2003;4(4):303-36.

52. Rabinowits MB. Relating too blood lead levels in children. *Bull. Environment Contamination And Toxicology*. 1995;6(55):853-7.

53. Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead. *IMAJ*. 2009;11:689-94.

54. Campbell GE, Rosier RN, Novotny L, Puras GE. The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1200-03.

55. Hu H, Shih R, Rthenberg R, Schwartz BS. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring close and consideration of other methodological issues. *Environ. Health Perspect*. 2007;115(3):455-62.

56. Wakefield I. The lead effect? *Environ. Health Perspect*. 2002;10(10):A574-A580.

57. Wopenka B, Pasteris ID. A mineralogical perspective on the apatite in bone. *Material science and engineering*. 2005;25:131-43.

58. Yong-Soo Choi. Pathophysiology of degenerative disc disease. *Asian Spine G*. 2009;3(1):39-44.

Стаття надійшла до редакції  
10.04.2014

**С.Т. Омельчук,  
В.Д. Алексійчук**

## **МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЗМІНИ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ЩУРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІЇ НАНОЧАСТОК СУЛЬФІДУ СВИНЦЮ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця  
кафедра гігієни харчування  
(зав. – д. мед. н., проф. С.Т. Омельчук)  
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна  
Bogomolets National medical university  
Department of nutrition hygiene  
Peremogi av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine  
e-mail: aleksiychuk2010@ukr.net*

**Ключові слова:** наночастки сульфїду свинцю, аланїнамїнотрансфераза, аспартатамїнотрансфераза, печїнка  
**Key words:** nanoparticles of lead sulphide, liver, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase

**Реферат.** Морфо-функціональне состояние печени и изменение биохимических показателей крови крыс, которые подверглись действию наночастиц сульфида свинца в отдаленные сроки исследования. Омельчук С.Т., Алексійчук В.Д. В последнее время в рамках технического прогресса возникло огромное количество наночастиц, с которыми человек неосознанно вступает в контакт в результате промышленной деятельности и в повседневной жизни. Особого внимания заслуживает ситуация, которая касается наночастиц свинца, поскольку возможность их образования в производственном процессе является достаточно большой, а характер воздействия на организм до сих пор мало изучен. Целью работы было определение характера морфологических изменений печени и динамики соответствующих биохимических изменений крови под действием наночастиц сульфида свинца различных размеров и нитрата свинца при долговременном введении веществ сразу и в отдаленные сроки. Исследовали активность ферментов АЛТ и АСТ в сыворотке крови колориметрическим методом с набором реактивов Филлисит-Диагностика. Материалами морфологических исследований послужили гистологические срезы фиксированных препаратов печени, полученных в результате плановой экспериментальной тематики. Исследования показали, что при длительном действии наночастиц сульфида свинца (1 и 2 группы) и ионной формы нитрата свинца (3 группа) происходит рост активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы с одинаковой интенсивностью. В постэкспозиционный период происходит снижение показателей активности ферментов АсАТ и АлАТ. В ходе морфологического исследования внутренних органов экспериментальных животных выявлено наличие дистрофических изменений в паренхиме печени, реактивных изменений стромы и сосудистых реакций, интенсивность которых более выражена при 60-кратном введении исследуемых веществ (12 недель) и менее выражена при 60-кратном введении этих же веществ с учетом постэкспозиционного периода (18 недель). Полученные результаты будут учтены в последующих этапах исследования.

**Abstract.** Morpho-functional state of the liver and changes of blood biochemical parameters in rats exposed to lead sulfide nanoparticles in the remote terms of research. Omelchuk S.T., Aleksiychuk V.D. Recently, in the framework of technical progress a huge amount of nanoparticles arose, and unknowingly people come into contact with them as a result of industrial activities and in everyday life. Particularly noteworthy is the situation that concerns lead nanoparticles, because the possibility of its formation in the manufacturing process is sufficiently large, and the impact on the body is still poorly understood. The aim of our work was to determine the nature of morphological changes in the liver and dynamics of corresponding blood biochemical changes under exposure to lead sulfide nanoparticles of different sizes and lead nitrate in long-term administration of substances immediately and in long-term periods. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity in blood serum was studied by a colorimetric method with a set of «Phyllis Diagnostics» reagents. Histological sections of fixed liver preparations derived from routine experimental subjects served as materials for morphological studies. Studies have found that in long-term exposure to lead sulphide nanoparticles (groups 1 and 2) and ionic form of lead nitrate (group 3) activity of ALT and AST increases with the same levels of intensity. Decrease of activity of ALT and AST enzymes takes place in the post-exposure period. Morphological examinations of internal organs of experimental animals revealed presence of dystrophic changes in the liver parenchyma, reactive changes in hepatic stroma and vascular reactions, the intensity of which was more clearly marked in 60-fold administration of the test substances (12 weeks) and is expressed less in 60-fold administration of the same substances, taking into account the post-exposure period (18 weeks). The results will be taken into consideration at the subsequent stages of the study.

Останнім часом у рамках технічного прогресу виникла величезна кількість наночастинок, з якими людина неусвідомлено вступає в контакт у результаті промислової діяльності та в повсякденному житті. Все більше уваги заслуговують наночастишки, що утворюються промисловим шляхом. Ця проблема потрапила в поле зору токсикології, гігієни та організації захисту прав споживачів і безпеки праці [6, 7].

Унікальність наночастинок базується на тому, що при зменшенні розмірів фізичні моделі часток також починають видозмінюватися. Фізико-хімічна структура наночастинок впливає на їх поведінку в організмі [2].

Особливої уваги заслуговує ситуація, яка стосується наночастинок свинцю, оскільки можливість їх утворення у виробничому процесі є досить великою, а характер дії на організм досі досконало не вивчений.

Відомо, що саме печінка зазнає максимального навантаження при дії хімічних патогенів. Саме це й зумовлює актуальність поглибленої оцінки морфо-функціонального стану тканин печінки та біохімічних змін ферментів крові лабораторних тварин.

Метою роботи було визначення характеру морфологічних змін печінки та динаміки відповідних біохімічних змін крові під дією наночастинок сульфиду свинцю різних розмірів та нітрату свинцю за умови довготривалого введення речовин одразу та у віддалені терміни.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар вагою 160-180 гр. Утримували тварин в умовах віварію на стандартизованому харчовому раціоні з вільним доступом до питної води. Тварини були розподілені на чотири групи по 30 тварин у кожній групі. Досліджувані препарати вводилися внутрішньоочеревинно 5 разів на тиждень (моделювання робочого тижня) у концентраціях з розрахунку 1/100 ЛД<sub>50</sub> за свинцем для іонних форм, ЛД<sub>50</sub> нітрату свинцю становить 150 мг/кг. 1/100 ЛД<sub>50</sub> нітрату свинцю = 1,5 мг/кг, що становить 0,94 мг Pb/кг. Першій групі тварин вводився колоїдний розчин наночастинок сульфиду свинцю розміром 10 нм у дозі 1,08 мг/кг (у перерахунку на свинець – 0,94 мг/кг свинцю). Другій групі – колоїдний розчин наночастинок сульфиду свинцю розміром 30 нм у дозі 1,08 мг/кг (у перерахунку на свинець – 0,94 мг/кг свинцю). Третій групі – розчин нітрату свинцю в іонній формі розміром 400 нм у дозі 1,5 мг/кг (у перерахунку на свинець – 0,94 мг/кг свинцю). Четвертій групі (контрольній) вводився 1 мл фізіологічного розчину. Було проведено дві серії експе-

риментів. У першій серії досліджували речовини вводилися 60 разів протягом 12 тижнів, у другій серії оцінювались віддалені ефекти через 6 тижнів після 60 введення досліджуваних речовин (сумарно 18 тижнів) [5].

Експеримент проводили відповідно до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях. По закінченню періоду експозиції тварин знеживлювали під легким ефірним наркозом шляхом декапітації. Забирали кров та внутрішні органи для подальшого дослідження. Досліджували активність ферментів АЛТ та АСТ у сироватці крові колориметричним методом з набором реактивів Філісіт-Діагностика [3].

Статистичну обробку результатів вимірів проводили з використанням пакета статистичних програм Statistica 4.0 (Statistica Inc. США), Biostat і MS Excell. Відмінності між групами встановлювали, використовуючи параметричний критерій t-Стюдента при нормальному розподілі та непараметричний критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона при відсутності доказів нормальності розподілу. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості більше 95% ( $p < 0,05$ ) [1].

Матеріалами досліджень послужили гістологічні зрізи фіксованих препаратів печінки, одержаних у результаті планової експериментальної тематики: "Органи нервової, імунної та сечостатевої систем в умовах експериментального пошкодження"; 2012-2014 рр., №.0112U001113. Препарати фіксували в розчині 12%-го формаліну на фосфатному буфері (pH=7,0-7,2). Зневоднення проводили за традиційною схемою використання батареї спиртів зростаючої концентрації від 30° до абсолютного. Парафіново-целоїдні блоки різали за допомогою мікротома. Забарвлювали зрізи залежно від потреб дослідження (гематоксилином і еозином, азур II-еозином). Аналіз структурно-функціональних порушень проводили за допомогою аналізатора зображень: мікроскопа Olympus BX51 з цифровою камерою C-4040zoom та персонального комп'ютера [4].

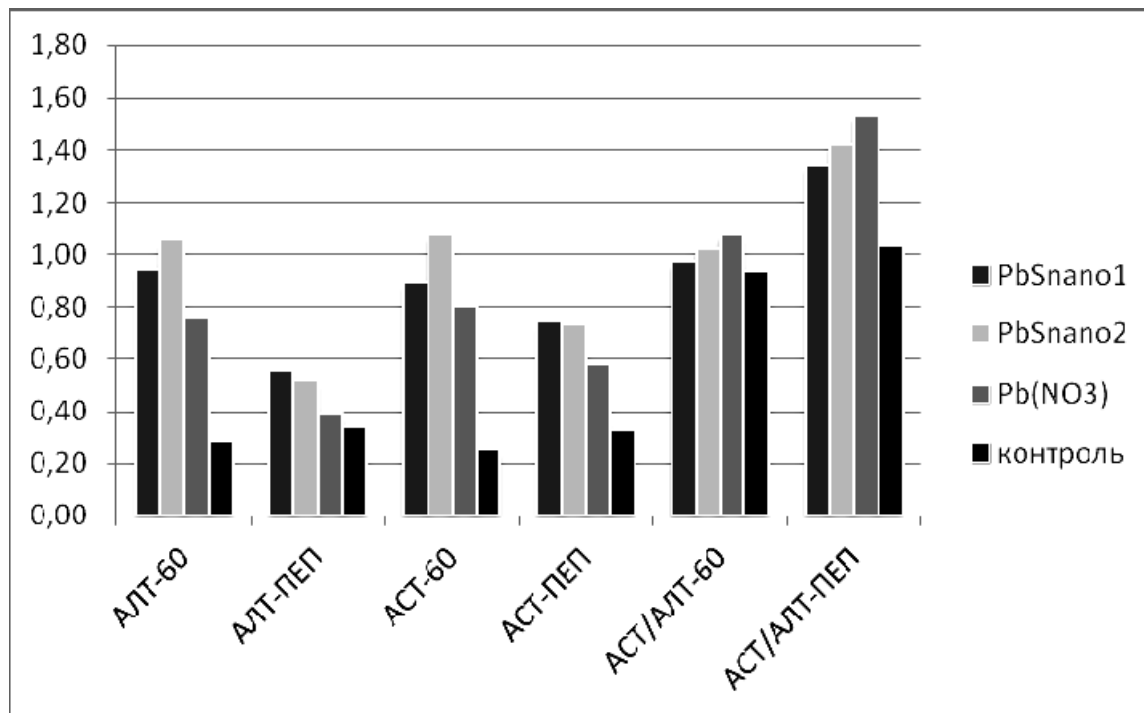
### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що в печінці щурів після експозиції наночастишками сульфиду свинцю і нітрату свинцю спостерігаються біохімічні зміни крові порівняно з відповідними показниками контрольної групи тварин (рис.).

Визначення активності ферментів у крові лабораторних тварин за 60 введення досліджуваних речовин показало, що активність АлАТ достовірно зростає в 2,5 рази (з  $0,29 \pm 0,04$  мкмоль/год×мл

до  $0,76 \pm 0,05$  мкмоль/год×мл,  $p < 0,05$ ) у крові щурів, які зазнали впливу наночастинок сульфиду свинцю розміром 10 нм (1 група), та в 3,5 рази (з  $0,29 \pm 0,04$  мкмоль/год×мл до  $1,06 \pm 0,02$  мкмоль/год×мл,  $p < 0,05$ ) при дії наночастинок

сульфиду свинцю розміром 30 нм (2 група), а також у 3 рази при дії нітрату свинцю розміром часток 400 нм (з  $0,29 \pm 0,04$  мкмоль/год×мл до  $0,94 \pm 0,05$  мкмоль/год×мл,  $p < 0,05$ ) (табл.1).



**Біохімічні зміни крові (аланінамінотрансфераза, аспаргатамінотрансфераза (мкмоль/год×мл) та їх співвідношення (у.о.) у щурів, що зазнали токсичної дії наночастинок сульфиду свинцю розміром 10 нм ( $PbS_{nano1}$ ), сульфиду свинцю розміром 30 нм ( $PbS_{nano2}$ ) та іонних форм нітрату свинцю розміром 400 нм ( $Pb(NO_3)$ )**

Визначення активності ензимів у крові лабораторних тварин у постекспозиційний період показало, що активність АлАТ у крові щурів достовірно збільшується до  $0,56 \pm 0,02$  мкмоль/год×мл ( $p < 0,05$ ) при дії наночастинок сульфиду свинцю розміром 10 нм (1 група) та до  $0,52 \pm 0,02$  мкмоль/год×мл

( $p < 0,05$ ) при дії наночастинок сульфиду свинцю розміром 30 нм (2 група), також помітне достовірне збільшення активності АлАТ до  $0,40 \pm 0,03$  мкмоль/год ×мл ( $p < 0,05$ ) при дії часток нітрату свинцю розміром 400 нм (3 група), порівняно з інтактними тваринами (4 група) (табл. 1).

Таблиця 1

**Зміни активності амінотрансфераз у крові (АЛТ) експериментальних тварин, які зазнали впливу наночастинок свинцю (мкмоль/год×мл)**

Серія експерименту	Групи тварин, $M \pm m$			
	$PbS_{nano1}$ (1 група)	$PbS_{nano2}$ (2 група)	$Pb(NO_3)$ (3 група)	контроль (4 група)
60 введень	$0,76 \pm 0,05^*$	$1,06 \pm 0,02^*$	$0,94 \pm 0,05^*$	$0,29 \pm 0,04$
60 введень+ПЕП	$0,56 \pm 0,02^*$	$0,52 \pm 0,02^*$	$0,40 \pm 0,03^*$	$0,34 \pm 0,03$

Примітка.  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Активність АсАТ у крові щурів, яким вводили 60-кратно токсичні речовини, достовірно зростає

у всіх групах лабораторних тварин: до  $0,89 \pm 0,03$  мкмоль/год×мл ( $p < 0,05$ ) при дії наночастинок

сульфіду свинцю розміром 10 нм (1 група), до  $1,08 \pm 0,03$  мкмоль/год×мл ( $p < 0,05$ ) при дії наночастинок сульфідів свинцю розміром 30 нм (2 група) та до  $0,80 \pm 0,05$  мкмоль/год×мл ( $p < 0,05$ ) при дії часток нітрату свинцю розміром 400 нм (3 група), порівняно з інтактними тваринами (4 група) (табл. 2).

При цьому активність АсАТ у крові щурів у постекспозиційний період достовірно зростає

при дії наночастинок сульфідів свинцю розміром 10 нм (1 група) та наночастинок сульфідів свинцю розміром 30 нм (2 група) до  $0,74 \pm 0,04$  мкмоль/год×мл ( $p < 0,05$ ) та до  $0,73 \pm 0,03$  мкмоль/год×мл ( $p < 0,05$ ) відповідно, а при дії часток нітрату свинцю розміром 400 нм (3 група) до  $0,58 \pm 0,05$  мкмоль/год×мл ( $p < 0,05$ ), порівняно з інтактними тваринами (4 група) (табл. 2).

Таблиця 2

**Зміни активності амінотрансфераз у крові (АСТ) експериментальних тварин, які зазнали впливу наночастинок свинцю (мкмоль/год×мл)**

Серія експерименту	Групи тварин, М±m			
	PbS <sub>нано1</sub> (1 група)	PbS <sub>нано2</sub> (2 група)	Pb(NO <sub>3</sub> ) (3 група)	контроль (4 група)
60 введень	$0,89 \pm 0,03^*$	$1,08 \pm 0,03^*$	$0,80 \pm 0,05^*$	$0,26 \pm 0,03$
60 введень+ПЕП	$0,74 \pm 0,04^*$	$0,73 \pm 0,03^*$	$0,58 \pm 0,05^*$	$0,33 \pm 0,02$

Примітка.  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Для оцінки тяжкості ураження печінки використовували коефіцієнт де Рітиса, який визначається співвідношенням активності АСТ до АЛТ. При запальних процесах у печінці спостерігається підвищення активності АЛТ (коефіцієнт де Рітиса  $\leq 1$ ), а при некрозі гепатоцитів значно зростає активність АСТ (коефіцієнт де Рітиса  $\geq 1$ ).

Співвідношення активності АСТ до АЛТ у крові щурів, яким 60-кратно вводили токсичні речовини, не має суттєвих відмінностей від контрольних показників ( $0,94 \pm 0,08$  у.о.): 1 група -  $0,97 \pm 0,05$  у.о. ( $p > 0,05$ ), 2 група -  $1,02 \pm 0,03$  у.о., ( $p > 0,05$ ), 3 група -  $1,08 \pm 0,06$  у.о., ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Коефіцієнт де Рітиса у лабораторних щурів, яким 60-кратно вводили токсичні речовини з урахуванням постекспозиційного періоду, достовірно збільшується з  $1,04 \pm 0,10$  до  $1,34 \pm 0,08$  ( $p < 0,05$ ) при дії наночастинок сульфідів свинцю розміром 10 нм (1 група) та з  $1,04 \pm 0,10$  до  $1,42 \pm 0,07$  ( $p < 0,05$ ) при дії наночастинок сульфідів свинцю розміром 30 нм (2 група). Також відзначали достовірне збільшення коефіцієнта де Рітиса з  $1,04 \pm 0,10$  до  $1,53 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ) при дії часток нітрату свинцю розміром 400 нм (3 група) (табл. 3).

Таблиця 3

**Значення коефіцієнта де Рітиса (АСТ/АЛТ) у крові експериментальних тварин (у.о.), які зазнали впливу наночастинок свинцю**

Серія експерименту	Групи тварин, М±m			
	PbS <sub>нано1</sub> (1 група)	PbS <sub>нано2</sub> (2 група)	Pb(NO <sub>3</sub> ) (3 група)	контроль (4 група)
60 введень	$0,97 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,03$	$1,08 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,08$
60 введень+ПЕП	$1,34 \pm 0,08^*$	$1,42 \pm 0,07^*$	$1,53 \pm 0,17^*$	$1,04 \pm 0,10$

Примітка.  $p < 0,05$  порівняно з контролем.

Для оцінки дії токсичних агентів потрібне встановлення структурно-функціональних змін, які можуть відбуватися в органах-мішенях лабораторних щурів. Здійснити таку оцінку можливо за допомогою гістологічних методів дослідження. У ході цих досліджень встановлено, що при 60-кратному введенні наночасток сульфідів свинцю розміром 10 та 30 нм (1 та 2 групи відповідно) та часток нітрату свинцю розміром 400 нм (3 група) спостерігається десквамація ендотелію капілярів, інтенсивна внутрішньо- і міжчасточкова інфільтрація лімфоцитами та гістіоцитами, деформація печінкових балок, дистрофічні зміни гепатоцитів, сплюснення та поліморфізм ядер, значне зменшення кількості гранул, більш виражена вакуолізація.

У щурів, з урахуванням постекспозиційного періоду, після 60-кратного введення наночасток сульфідів свинцю розміром 10 та 30 нм (1 та 2 група відповідно) та часток нітрату свинцю розміром 400 нм (3 група) визначали незначну деформацію печінкових балок, менш інтенсивно виражену внутрішньо- і міжчасточкову інфільтрацію лімфоцитами та гістіоцитами. Дистрофічні зміни гепатоцитів зберігаються: вакуолізація, невелика кількість гранул глікогену, в ядрах поряд з гетерохоматином міститься еухроматин.

Таким чином встановлено, що в постекспозиційний період зменшуються деструктивні морфологічні зміни печінки, відбувається також зниження показників активності ферментів АсАТ

та АлАТ у крові, що може свідчити про зменшення токсичного впливу наночасток сульфідів свинцю та іонних розчинів нітрату свинцю на гепатоцити печінки.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що при довготривалій дії наночасток сульфідів свинцю (1 та 2 групи) та іонної форми нітрату свинцю (3 група) відбувається зростання активності аланінаміно-трансферази й аспаратаміно-трансферази з однаковою інтенсивністю.

2. У постекспозиційний період відбувається зниження показників активності ферментів АсАТ та АлАТ.

3. У ході морфологічного дослідження внутрішніх органів експериментальних тварин виявлено наявність дистрофічних змін у паренхімі печінки, реактивних змін строми та судинних реакцій, інтенсивність яких більш виражена при 60-кратному введенні досліджуваних речовин (12 тижнів) і менш виражена при 60-кратному введенні цих же речовин з урахуванням постекспозиційного періоду (18 тижнів).

4. Отже, вивчення біохімічних механізмів взаємодії наночастинок сульфідів свинцю з біологічними об'єктами у подальшому не тільки дозволяє з'ясувати їх можливий негативний вплив на біоструктуру організму лабораторних тварин, а й сприятиме пошуку ефективних засобів профілактики токсичного ураження свинцем у наноформі.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К.: «Фірма Малий Друк», 2006. – С. 381–391.
2. Лазаренко І.А. Порівняння біохімічних показників крові щурів за отруєння їх свинцем в макродисперсній та наноформі // І.А. Лазаренко, Н.М. Мельникова / Укр. біохім. журнал. – 2012. – Т. 84, № 1. – С. 85–89.
3. Методы клинической лабораторной диагностики / под ред. В.С.Камышникова. – 3-е изд. – М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 752 с.
4. Сокуренько Л.М. Морфологические исследования действия лекарственных веществ в токсикологии / Л.М. Сокуренько // Ліки України – 2012. – №5(161). – С. 62–68.

5. Change of the content of fatty acids in brain tissues of animals after influence of nanoparticles of lead sulfide of different size / E.L. Apykhtina, L.M. Sokurenko, Yu.B. Chaikovskiy, L.B. Shobat, T.S. Bryuzgina // Science and Education: materials of the II international research and practice conference. – Munich, Germany: Publishing office Vela Verlag Waldkraiburg, 2012. – P. 438–442.
6. Lanone S. Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms / S. Lanone, J. Boczkowski // Curr. Mol. Med. – 2006. – Vol. 6, N 6. – P. 651–663.
7. Lewinski N. Cytotoxicity of nanoparticles / N. Lewinski, V. Colvin, R. Drezek // Small. – 2008. – Vol. 4, N 1. – P. 26–49.

## REFERENCES

1. Antomonov M. [Mathematical processing and analysis of biomedical data] K.: «Firma Maliy Druk», 2006;381–91. Russian.
2. Lazarenko IA, Mel'nikova NM. [Comparison of blood biochemical parameters in rats in lead intoxication

- in macro-disperse and nanoform]. Ukrain'skiy biokhimichniy zhurnal. 2012;84(1):85–89. Ukrainian.
3. Kamyshnikova VS. [Methods of Clinical Laboratory Diagnostics] 3-e izd., M.: MED press-inform, 2009;752. Russian.

4. Sokurenko LM. [Morphological study of the effect of drugs in toxicology] Liki Ukraïni. 2012;5(161):62-68. Russian.

5. Арыкхтіна ЕЛ, Sokurenko LM, Chaikovsky YuB, Shobat LB, Bryuzgina TS. Change of the content of fatty acids in brain tissues of animals after influence of nanoparticles of lead sulfide of different size. Science and Education: materials of the II international research and

practice conference, Vol. II, Munich, December 18th – 19th, 2012 publishing office Vela Verlag Waldkraiburg, Munich, Germany. 2012;438-42.

6. Lanone S, Boczkowski J. Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms. Curr. Mol. Med. 2006;6(6):651-63.

7. Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles. Small. 2008;4(1):26-49.

Стаття надійшла до редакції  
10.04.2014



УДК 613:502:633/.636:632.952

**О.П. Вавріневич,  
С.Т. Омельчук,  
В.Г. Бардов,  
С.В. Білоус**

### **ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА БЕЗПЕЧНОСТІ ОБ'ЄКТІВ ДОВКІЛЛЯ ТА УРОЖАЮ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ КУЛЬТУР ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ФУНГІЦИДІВ КЛАСУ АНІЛІНОПІРИМІДИНІВ**

*Інститут гігієни та екології*

*Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*

*пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна*

*Institute of hygiene and ecology of Bogomolets National medical university*

*Peremogi av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine*

*e-mail: elena-vavrinevich@yandex.ru*

**Ключові слова:** фунгіциди, анілінопіримідини, ґрунт, допустиме добове надходження, овочі, фрукти  
**Key words:** fungicides, anilinoipyrimidines, soil, acceptable daily intake, vegetables, fruits

**Реферат.** Гигиеническая оценка безопасности объектов окружающей среды и урожая сельскохозяйственных культур при применении фунгицидов класса анилопириимидинов. Вавріневич Е.П., Омельчук С.Т., Бардов В.Г., Білоус С.В. В Украине наблюдается тенденция увеличения применения смесевых фунгицидов, содержащих в препаративной форме соединения известных классов и действующие вещества новых классов, к которым относятся соединения анилопириимидинов. Целью нашей работы была гигиеническая оценка динамики остаточных количеств пестицидов класса анилопириимидинов в почве, косточковых, семечковых, овощных культурах, винограде и оценка их опасности для населения. Содержание исследуемых веществ в пробах определяли с помощью методов газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Натурные исследования показали, что в почвенно-климатических условиях Украины динамика остаточных количеств соединений класса анилопириимидинов подчиняется экспоненциальной зависимости. Усредненные значения  $\tau_{50}$  фунгицидов класса анилопириимидинов в почве составили  $10,7 \pm 0,8$  суток, плодах -  $7,9 \pm 0,2$  суток, зеленой массе растений -  $5,7 \pm 0,6$  суток. За показателем стабильность в почве (ДСанПіН 8.8.1.002-98) пириметанил и ципродинил отнесены к III классу опасности, валифенал - IV классу; в сельскохозяйственных растениях исследуемые вещества отнесены к III классу. Сравнительный анализ скорости разложения исследуемых соединений в различных матрицах показал, что в зеленой массе растений процессы разложения происходят достоверно быстрее чем в плодах ( $p < 0,05$ ;  $t = 3,75$ );



в плодах достоверно быстрее чем в почве ( $p < 0,05$ ;  $t = 3,35$ ). С пищевым рационом в организм человека может поступить ципродинила – 0,0413 мг, валифенала – 0,0555 мг, пириметанила – 0,0385 мг, что составляет 3,3 %, 26,4 % и 4,6 % от допустимого суточного поступления. Полученные данные будут использованы при решении вопроса регистрации препаратов, содержащих соединения данного класса в Украине.

**Abstract. Hygienic assessment of safety of environmental objects and agricultural crops in anilinopyrimidines fungicides application. Vavrinevych E.P., Omelchuk S.T., Bardov V.G., Bilous S.V.** Nowadays in Ukraine there is a trend of increased use of mixed fungicides, containing compounds of certain classes in the formulation and new classes of active substances including anilinopyrimidines compounds. The aim of our work was hygienic assessment of dynamics of anilinopyrimidines pesticide residues in the soil, pit fruits, pomes fruits, vegetables, grapes and estimation of their risk for population. The content of tested substances in the samples was determined by gas-liquid and high performance liquid chromatography. Full-scale field studies have shown that in soil and climatic conditions of Ukraine dynamics of residues of anilinopyrimidines obeys an exponential dependence. Mean values of anilinopyrimidines fungicides  $\tau_{50}$  were equal to  $10.7 \pm 0.8$  days in soil,  $7.9 \pm 0.2$  days – in fruits,  $5.7 \pm 0.6$  days – in verdurous plant mass. Pyrimethanil and cyprodinil (according to SsanN&R 8.8.1.002-98) were referred to class III of hazard by persistency in soil, and valifenal – to IV class; tested substances were classified as hazard pesticides class III by persistency in plants. Comparative analysis of degradation rates of tested compounds in different matrices showed that degradation processes occur significantly faster in the verdurous mass of plants than in the fruits ( $p < 0.05$ ;  $t = 3,75$ ); and in fruits – significantly faster than in the soil ( $p < 0.05$ ;  $t = 3.35$ ). 0.0413 mg of cyprodinil, 0.0555 mg of valifenal and 0.0385 mg of pyrimethanil can get into human body with daily food allowance, which is 3.3%, 26.4% and 4.6% of the acceptable daily intake, correspondingly. The data obtained will be used while making decision on registration of preparations containing this class of compounds in Ukraine.

Аналіз асортименту фунгіцидів, дозволених до застосування в Україні, показав, що спостерігається тенденція до поєднання в препаративній формі сумішевих фунгіцидів сполук відомих класів, які на території України застосовуються протягом десятиріч, з діючими речовинами нових класів [5]. До таких фунгіцидів належать сполуки класу анілінопіримідинів.

Фунгіциди класу анілінопіримідинів мають контактну-системну дію. Зазначені сполуки призначені для знищення спороутворення збудників фітопатогенних грибів. Механізм дії полягає в пригніченні біосинтезу стеринів у мембранах клітин збудників хвороб [6]. Крім того, ці сполуки перешкоджають грибковому метаболізму, блокуючи синтез амінокислоти метіоніну [7, 13].

Потреба застосування фунгіцидів нових класів пов'язана, в першу чергу, з розвитком резистентності збудників захворювань культур, високими нормами витрати фунгіцидів, особливо неорганічної природи, та їх фітотоксичною дією [3, 8, 11]. На сьогоднішній день актуальним є застосування фунгіцидів, які мають високу активність при низьких нормах витрат, до яких належать сполуки класу анілінопіримідинів.

У зв'язку з викладеним, виникає потреба вивчення поведінки діючих речовин зазначеного класу в об'єктах навколишнього середовища та сільськогосподарських культурах.

Метою нашої роботи була гігієнічна оцінка динаміки залишкових кількостей пестицидів класу анілінопіримідинів (ципродинілу, валифеналу,

піриметанілу) у ґрунті, кісточкових, зерняткових, овочевих культурах і винограді та оцінка їх небезпечності для населення.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Натурні дослідження з вивчення динаміки залишкових кількостей ципродинілу, валифеналу і піриметанілу у ґрунті та сільськогосподарських культурах були проведені в різних агрокліматичних зонах України при застосуванні таких фунгіцидних препаратів: Світч 62,5 WG, в.г. (ципродиніл, 375 г/кг, флудіоксоніл, 250 г/кг), Валіс М, в.г. (валифенал, 6%, манкоцеб, 70%), Скала 400 SC, к.с. (піриметаніл, 400 г/л), Флінт Стар 520 SC, к.с. (піриметаніл, 400 г/л, трифлорксистробін, 120 г/л).

Місце та умови застосування фунгіцидів на основі діючих речовин класу анілінопіримідинів наведені в таблиці 1.

Дослідження проведено відповідно до [4]. Зразки проб відбирали починаючи з дня обробки та через встановлені терміни протягом усього вегетаційного періоду. Останній відбір проб проводили при зборі врожаю. Для порівняння, до початку обробки культури відбирали контрольні проби ґрунту, зеленої маси рослин, плодів. Визначення залишкових кількостей анілінопіримідинів у ґрунті, зеленій масі рослин та плодах проведено методами газорідинної та високо-ефективної рідинної хроматографії за затвердженими методиками (табл. 2).

Таблиця 1

**Місце та умови застосування фунгіцидів класу анілінопіримідинів**

Діюча речовина	Назва препарату	Норма витрати препарату, л/га, кг/га	Кратність обробки	Культура	Місце застосування (область)
ципродиніл	Світч	1,0	1	яблука, груші, персики	Київська, Черкаська
		1,0	2	черешні, сливи, абрикоси	
		1,0	2	огірки, томати	
валіфенал	Валіс М	2,5	2	виноградники	АР Крим, Київська
		2,0	2	картопля, томати	
піриметаніл	Скала	2,4	3	виноградники	Черкаська, АР Крим
		1,2	3	яблуня, томати	
	Флінт Стар	0,5	3	виноградники, яблуня	Черкаська, АР Крим

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз отриманих результатів натурних досліджень показав, що в плодах кісточкових, зерняткових культур початкові концентрації ципродинілу становили 0,15-0,25 мг/кг, піриметанілу – 0,21-0,26 мг/кг. У винограді початковий вміст валіфеналу становив 0,2 мг/кг, піриметанілу – 0,18-0,41 мг/кг. Через 14-20 діб після об-

робки вміст д.р. класу анілінопіримідинів виявляли в кількості нижче межі кількісного визначення методу, що не перевищує гігієнічні нормативи – МДР валіфеналу у винограді – 0,1 мг/кг; МДР піриметанілу у винограді – 0,2 мг/кг, яблуках – 0,2 мг/кг; МДР ципродинілу в яблуках – 0,05 мг/кг, персиках – не допускається (рис. 1).

Таблиця 2

**Межі кількісного визначення фунгіцидів класу анілінопіримідинів у пробах ґрунту, плодах овочевих, плодових культур та винограді**

Проба	Межа кількісного визначення, мг/кг [№ затвердження методичних вказівок]		
	ципродиніл	валіфенал	піриметаніл
ґрунт	0,05 [65-97]	0,2 [946-2009]	0,15 [913-2009]
огірки	0,1 [1012-2010]	-	-
томати	0,1 [1012-2010]	0,1 [947-2009]	0,05 [1056-2011]
картопля	-	0,05 [947-2009]	-
яблука	0,05 [65-97]	-	0,1 [912-2009]
виноград	-	0,1 [947-2009]	0,1 [912-2009]
груша	0,05 [65-97]	-	-
черешня, слива, персик, абрикос	0,05 [358-2002]	-	-

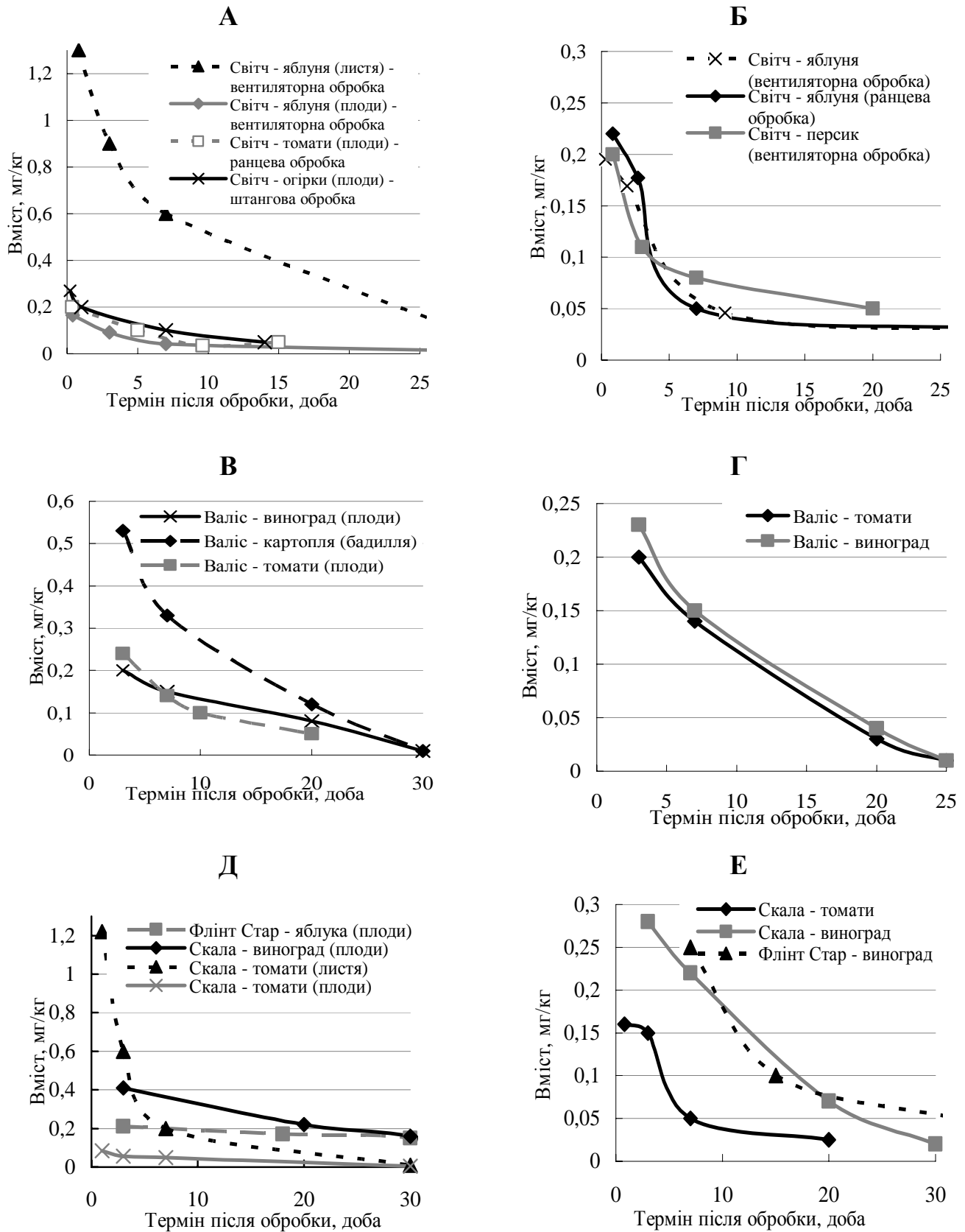


Рис. 1. Динаміка залишкових кількостей анілінопіримідинів: ципродинілу (А), валіфеналу (В), піриметанілу (Д) в плодах овочевих, кісточкових культур, винограді та зеленій масі рослин; ципродинілу (Б), валіфеналу (Г), піриметанілу (Е) у ґрунті

Початковий вміст діючих речовин (д.р.) класу анілінопіримідинів у зеленій масі рослин у 9-10 разів більше, ніж у плодах досліджуваних культур. Так, початкова концентрація ципродинілу в зеленій масі рослин становила 1,3-1,5 мг/кг, валіфеналу – 0,53 мг/кг, піриметанілу – 1,22 мг/кг.

У подальші терміни дослідження (через 20-25 діб) вміст досліджуваних сполук поступово зменшувався. Основну кількість д.р. препарату знайдено в листі в день обробки з наступним зниженням на 50% через 5-6 діб експозиції. Отримані результати можна пояснити тим, що загальна площа поверхні листя значно більша, ніж плодів [1].

Початкова концентрація ципродинілу в томатах і огірках була практично однакова, незалежно від умов обробки, та становила 0,2-0,27 мг/кг. Початковий вміст валіфеналу в томатах становив 0,24 мг/кг, піриметанілу – 0,084 мг/кг. Через 3-5 діб після обробки вміст діючих речовин зменшився вдвічі і через 10-14 діб залишкові кількості ципродинілу, валіфеналу та піриметанілу практично не визначались та не перевищували встановлені гігієнічні нормативи - МДР піриметанілу в томатах – 0,05 мг/кг; МДР валіфеналу в томатах – 0,2 мг/кг, картоплі – 0,1 мг/кг; МДР ципродинілу в огірках – 0,1 мг/кг, томатах – 0,1 мг/кг.

У ґрунті через 1 і 3 доби після останньої обробки вміст ципродинілу коливався в межах 0,1-0,22 мг/кг, валіфеналу – 0,2 мг/кг, піриметанілу – 0,15-0,28 мг/кг (рис. 1). Необхідно зазначити, вміст ципродинілу у ґрунті через 3 доби після обробки та вміст валіфеналу і піриметанілу у всі терміни дослідження не перевищував встановлені гігієнічні нормативи (ОДК ципродинілу у ґрунті 0,2 мг/кг, валіфеналу – 0,4 мг/кг і піриметанілу – 0,3 мг/кг). Концентрації досліджуваних сполук у ґрунті в подальші терміни дослідження поступово знижувались і через 20 діб після обробки у всіх дослідках складала нижче межі кількісного визначення методу.

При зборі урожаю кісточкових, зерняткових, овочевих культур та винограду досліджувані сполуки в ґрунті та плодах не виявлено (рис. 1).

За результатами натурних досліджень було розраховано показники швидкості руйнації д.р. фунгіцидів класу анілінопіримідинів у ґрунті, зеленій масі рослин та плодах, які наведено в табл. 3. Встановлено, що ципродиніл розкладається в плодах культур з  $\tau_{50}$  6,6-11,4 доби, валіфенал – 6,8-7,7 доби, піриметаніл – 7,3-8,3 доби. У ґрунті досліджувані сполуки розкладаються з  $\tau_{50}$  в межах 7,2-13,9 доби.

Аналіз отриманих даних показав, що сполуки класу анілінопіримідинів розкладаються досто-

вірно швидше в зеленій масі рослин порівняно зі швидкістю їх розкладання у плодах ( $p < 0,05$ ;  $t = 3,75$ ).

Отримані дані щодо швидкості руйнації д.р. класу анілінопіримідинів у ґрунті та сільськогосподарських культурах співпадають з даними літератури [10, 12, 14].

У ґрунті під дією сонячних променів ципродиніл швидко розкладається.  $\tau_{50}$  в польових умовах 11-16-49 діб, залежно від типу ґрунтів [14]. Дослідження поведінки ципродинілу в ґрунті та рослинах полуниці у відкритому ґрунті та в теплицях, які було проведено в Китаї [10], показали, що швидкість розкладання залежала від умов вирощування культури: у відкритому ґрунті  $\tau_{50}$  ципродинілу складав 12,5 діб, в теплиці – 6,5 діб. У полуниці  $\tau_{50}$  ципродинілу становив 5,5 та 6,5 діб.

Розкладання валіфеналу супроводжується утворенням метаболітів: валіфенал-кислоти та 4-хлорбензойної кислоти.  $\tau_{50}$  валіфенал-кислоти – 6,16–16,54 години.

За даними досліджень, проведених в Австралії, встановлено, що піриметаніл не було виявлено у винограді через 21 день після обробки [12]. У польових умовах піриметаніл розкладається швидше, ніж у лабораторних –  $\tau_{50}$  7-54 доби. Під дією ультрафіолетових променів піриметаніл розкладається на 37 % протягом 30,7 дня. За умов відсутності дії ультрафіолетових променів деградація піриметанілу не відмічена. У звичайних умовах  $\tau_{50}$  піриметанілу в піщаному суглинку – 27 діб, у піщаному ґрунті – 34 доби [9, 14].

Аналіз показників швидкості руйнації д.р. класу анілінопіримідинів у ґрунті, плодах кісточкових, зерняткових та овочевих культур показав, що розходження у величинах  $\tau_{50}$  та  $\tau_{95}$  ципродинілу, валіфеналу та піриметанілу не достовірні ( $p > 0,05$ ). Це дозволило нам розрахувати усереднені значення  $\tau_{50}$  та  $\tau_{95}$  фунгіцидів класу анілінопіримідинів у ґрунті, плодах та зеленій масі рослин. Усереднені значення  $\tau_{50}$  та  $\tau_{95}$  фунгіцидів класу анілінопіримідинів у ґрунті становили 10,7±0,8 доби та 46,5±3,4 доби відповідно. У плодах  $\tau_{50}$  становить у середньому 7,9±0,2 доби,  $\tau_{95}$  – 34,7±1,0 доби, в зеленій масі рослин -  $\tau_{50}$  – 5,7±0,6 доби,  $\tau_{95}$  – 24,6±2,5 доби.

За результатами натурних досліджень, проведених в агрокліматичних умовах України, за показником стабільність у ґрунті, відповідно до чинної гігієнічної класифікації пестицидів [12], піриметаніл та ципродиніл можуть бути віднесені до III класу небезпечності – помірно

небезпечні сполуки, валіфенал - до IV класу небезпечності – малонебезпечна сполука. За стійкістю у вегетуючих сільськогосподарських

рослинах фунгіциди класу анілінопіримідинів можуть бути віднесені до III класу небезпечності – помірно небезпечні сполуки.

Таблиця 3

**Швидкість руйнації фунгіцидів класу анілінопіримідинів у ґрунті, зеленій масі рослин та плодах**

Діюча речовина	Культура	Показники швидкості руйнації								
		плоди			зелена маса рослин			ґрунт		
		к, доба <sup>-1</sup>	τ <sub>50</sub> , доба	τ <sub>95</sub> , доба	к, доба <sup>-1</sup>	τ <sub>50</sub> , доба	τ <sub>95</sub> , доба	к, доба <sup>-1</sup>	τ <sub>50</sub> , доба	τ <sub>95</sub> , доба
ципродиніл	абрикос	0,080	9,1	39,4	-	-	-	-	-	-
		0,060	11,4	49,7	-	-	-	-	-	-
	слива	0,090	8,0	34,9	-	-	-	-	-	-
		0,081	8,4	36,7	-	-	-	-	-	-
	черешня	0,080	9,0	39,3	-	-	-	-	-	-
		0,074	9,4	40,7	-	-	-	-	-	-
	груша	0,100	7,0	30,6	-	-	-	-	-	-
		0,104	6,6	28,8	-	-	-	-	-	-
	персик	0,090	7,7	33,6	-	-	-	0,061	11,2	48,8
		0,086	8,1	35,1	-	-	-	-	-	-
	яблуна	0,080	8,6	37,4	0,110	6,3	27,4	0,05	13,9	60,4
		0,078	8,8	38,4	0,100	6,9	29,9	0,058	11,8	51,4
томати	0,110	6,6	28,6	-	-	-	-	-	-	
	0,090	7,3	31,8	-	-	-	-	-	-	
огірки	0,090	7,6	33,1	-	-	-	-	-	-	
	0,100	6,8	29,5	-	-	-	-	-	-	
валіфенал	виноград	0,102	6,8	29,5	-	-	-	0,10	7,2	31,1
	картопля	-	-	-	0,140	5,0	21,7	-	-	-
	томати	0,090	7,7	33,7	-	-	-	0,08	8,4	36,5
піриметаніл	яблуна	0,087	7,9	34,3	-	-	-	-	-	-
		0,094	7,3	31,9	-	-	-	-	-	-
	виноград	0,083	8,3	36,1	-	-	-	0,06	10,9	47,3
		0,089	7,7	33,7	-	-	-	0,06	12,5	54,5
	томати	0,095	7,3	31,6	0,156	4,4	19,3	0,07	9,6	41,7

Враховуючи фактичні дані, було розраховано можливе надходження сполук класу анілінопіримідинів до організму людини з урахуванням середньодобового (сезонного) споживання фруктів, овочів та винограду. Розрахункове безпечне допустиме надходження з харчовим раціоном ципродинілу становить 1,26 мг/добу, валіфеналу – 0,21 мг/добу, піриметанілу – 0,84 мг/добу.

Отримані результати свідчать про те, що з харчовим раціоном в організм людини може надійти ципродинілу – 0,0413 мг, валіфеналу – 0,0555 мг, піриметанілу – 0,0385 мг, що становить 3,3%, 26,4% і 4,6% від допустимого добового надходження відповідно (при наявності досліджуваних сполук у плодах на рівні межі кількісного визначення методу) (рис. 2).

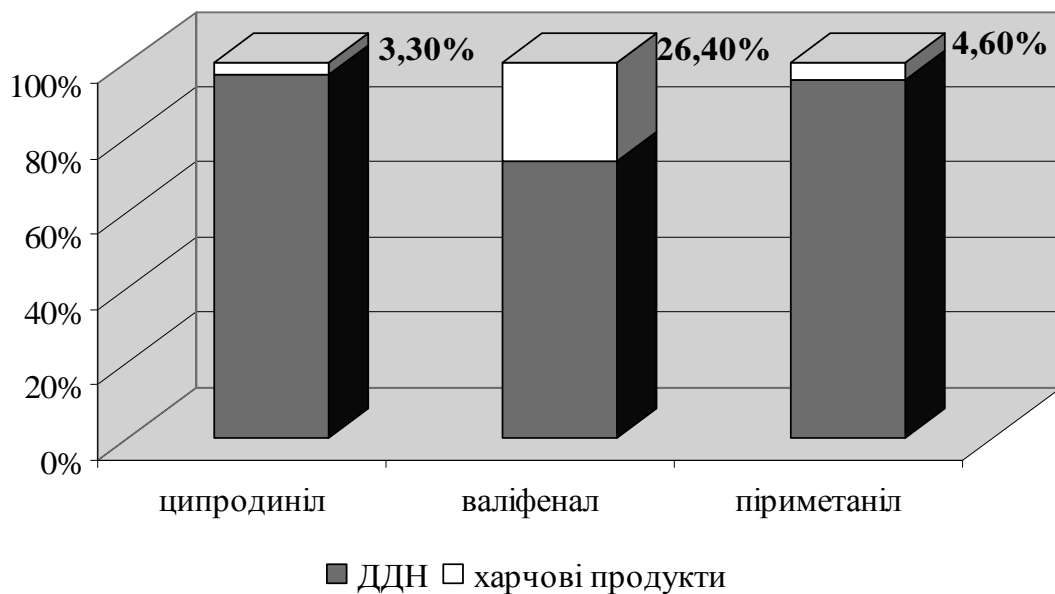


Рис. 2. Можливе надходження ципродинілу, валіфеналу і піриметанілу до організму людини з харчовими продуктами (у % від допустимого добового надходження (ДДН))

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в ґрунтово-кліматичних умовах України динаміка залишкових кількостей сполук класу анілінопіримідинів у ґрунті, плодах, зеленій масі рослин підлягає експоненціальній залежності. Встановлено усереднені значення  $\tau_{50}$  та  $\tau_{95}$  фунгіцидів класу анілінопіримідинів у ґрунті -  $10,7 \pm 0,8$  доби та  $46,5 \pm 3,4$  доби відповідно; у плодах  $\tau_{50}$  -  $7,9 \pm 0,2$  доби,  $\tau_{95}$  -  $34,7 \pm 1,0$  доби; в зеленій масі рослин -  $\tau_{50}$  -  $5,7 \pm 0,6$  доби,  $\tau_{95}$  -  $24,6 \pm 2,5$  доби. При зборі урожаю досліджувані фунгіциди були відсутні в сільськогосподарських культурах.

2. Доведено, що процеси розкладання анілінопіримідинів відбуваються достовірно швидше в зеленій масі рослин ніж у плодах ( $p < 0,05$ ;  $t = 3,75$ ); у плодах сільськогосподарських культур

розкладання достовірно швидше ніж у ґрунті анілінопіримідинів ( $p < 0,05$ ;  $t = 3,35$ ).

3. За показником стійкість у ґрунті і вегетуючих сільськогосподарських культурах фунгіциди класу анілінопіримідинів віднесено до помірно небезпечних сполук (III клас небезпечності).

4. Доведено, що в реальних умовах агропромислових комплексів при використанні традиційних технічних засобів, дотриманні встановлених агротехнічних і гігієнічних регламентів застосування фунгіцидів класу анілінопіримідинів для захисту плодів, овочевих культур та виноградників не становить небезпеки для здоров'я населення з позиції гігієни харчування та безпеки навколишнього середовища.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонович Е.А. Качество продуктов питания в условиях химизации сельского хозяйства: справочник / Е.А. Антонович, Л.К. Седокур. – К.: Урожай, 1990. – 240 с.
2. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98; Затв. 28.08.98. – К.: МЗ України, 1998. – 20 с.
3. Ефективність пестицидів при захисті посівів соняшнику від бур'янів та грибних хвороб в умовах зрошення Півдня України / О.Д. Шелудько, С.П. Косачов, В.М. Нижегородко [та ін.] // Захист і карантин рослин. – 2008. – № 54. – С. 478-486.

4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. [Утв. 13.03.87]. – К.: МЗ СССР, 1988. – 210 с.
5. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні (Офіційне видання). – К.: Юнівест маркетинг, 2012. – 831 с.
6. Пестициди [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://pesticides.ua/ru/substances/index/group/id/104>.
7. Як працюють фунгіциди // Агрономіка. – 2010. – № 1. – С. 12-15.

8. Brent K.J. Fungicide resistance in crop pathogens: How can it be managed? FRAC Monograph No. 1 (Second, revised edition). School of Medical Sciences Department of Biochemistry University of Bristol, University Walk. – Bristol: BS8 1TD, UK, 2007. – 56 p.

9. Degradation of pyrimethanil in soil: influence of light, oxygen, and microbial activity / A. Vanni, L. Anfossi, A. Cignetti [et al.] // J. Environmental Science Health. – 2006. – Vol. 41, N 1, Part B. – P. 67-80.

10. Dissipation and residue of cyprodinil in strawberry and soil / C. Liu, S. Wang, L. Li [et al.] // Bul. Environ. Contamination Toxicology. – 2011. – Vol. 86, N 3. – P. 323-325.

11. Morton V. A Short History of Fungicides / V. Morton, T. Staub // Online, APSnet Features, 2008. [Елек-

тронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.apsnet.org/publications/apsnetfeatures/Pages/Fungicides.aspx>.

12. Pyrimethanil in the product: Scala 400 SC fungicide / Public release summary of the evaluation by the NRA of the new active constituent / National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals. – 1996. – 36 p.

13. Strategies to avoid resistance development to anilopyrimidine fungicides in New Zealand / R. Beresford, H. Pak, D. Manktelow [et al.] // Proceedings of the 52nd NewZealand Plant Protection Conference. - 1999. – P. 176-178.

14. The Pesticide Manual, Incorporating The Agrochemical Handbook / Edited by Clive Tomlin. – Tenth Edition. – UK : The Bass Press, 1994. – 1341 p.

## REFERENCES

1. Antonovich EA, Sedokur LK. [Foodstuff quality in conditions of agriculture chemicalization] Manual. Kiev. 1990;240. Russian.

2. [SSanRN 8.8.1.002-98. Hygienic classification of pesticides by hazard.] Ministry of health of Ukraine. Kiev; 1998. Ukrainian.

3. Shelud'ko OD, Kosachov SP, Nizhegolenko VM. [Effectiveness of pesticides in sunflower crops protection from weeds and fungal diseases under irrigation conditions in the South of Ukraine]. Zakhist i karantin roslin. 2008;54: 478-86. Ukrainian.

4. [Methodical guidelines on hygienic assessment of the new pesticides: MG № 4263-87]. Ministry of public health of USSR, 1988;210. Russian.

5. [List of pesticides and agrochemicals allowed to application in Ukraine]. Kiev: Yunivest marketing; 2012. Ukrainian.

6. [Pesticides]. Available from: <http://pesticides.ua/ru/substances/index/group/id/104>. Ukrainian.

7. [How fungicides work]. Agronomika. 2010;1:12-15. Ukrainian

8. Brent KJ, Hollomon DW. Fungicide resistance in crop pathogens: How can it be managed? N.1. 2nd ed. School of Medical Sciences Department of Biochemistry

University of Bristol, University Walk, Bristol, BS8 1TD, UK. 2007;56.

9. Vanni A, Anfossi L, Cignetti A. Degradation of pyrimethanil in soil: influence of light, oxygen, and microbial activity Journal of environmental science and health. 2006;41(1):67-80.

10. Liu C, Wang S, Li L. Dissipation and residue of cyprodinil in strawberry and soil. Bulletin of environmental contamination and toxicology. 2011;86(3):323-5.

11. Morton V, Staub T. Short History of Fungicides Online, APSnet Features, 2008. Available from: <http://www.apsnet.org/publications/apsnetfeatures/Pages/Fungicides.aspx>.

12. Pyrimethanil in the product: Scala 400 SC fungicide. Public release summary of the evaluation by the NRA of the new active constituent. National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals. 1996;36.

13. Beresford R, Pak H, Manktelow D. Strategies to avoid resistance development to anilopyrimidine fungicides In New Zealand. In: Proceedings of the 52nd NewZealand Plant Protection Conference. 1999;176-8.

14. The Pesticide Manual, Incorporating The Agrochemical Handbook. Ed. by Clive Tomlin. 10th ed. U K: The Bass Press. 1994;1341.

Стаття надійшла до редакції  
10.04.2014



УДК 616-089.43:616-089.165

**Г.К. Палій,**  
**О.А. Назарчук,**  
**О.І. Кулаков\***,  
**В.Г. Палій,**  
**С.А. Назарчук\*\***,  
**Д.В. Палій,**  
**Ю.В. Кордон,**  
**О.О. Гончар**

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПЕРЕВ'ЯЗУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ У ХІРУРГІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна  
Хмельницький національний університет\*  
вул. Інститутська 11, Хмельницький, 29016 Україна)  
Хмельницький обласний онкологічний диспансер\*\*  
вул. Пілотська 1, Хмельницький, 29000, Україна  
Vinnitsa N.I. Pyrogov Memorial National Medical University MH of Ukraine, Vinnitsa  
Pyrogov str., 56, Vinnitsya, 21018, Ukraine  
e-mail: g\_paliy@ukr.net  
Khmelnitskyi National University\*  
Institutska str., 11, Khmelnytskyi, 29000, Ukraine  
e-mail: vumnyi@mail.ru  
Khmelnitskyi Regional Oncological Dispensary\*\*  
Pilotska str., 1, Khmelnytskyi, 29000, Ukraine  
e-mail nazarchukoa@gmail.com

**Ключові слова:** антимікробні перев'язувальні матеріали, декаметоксин, хлоргексидин, фурагін, антисептики, фармакокінетика

**Key words:** antimicrobial dressings, decamethoxin, chlorhexidine digluconate, furagin, pharmacokinetics

**Реферат.** Обоснование использования антимикробных перевязочных материалов в хирургии. Палій Г.К., Назарчук А.А., Кулаков А.И., Палій В.Г., Назарчук С.А., Палій Д.В., Кордон Ю.В., Гончар О.О. Антимикробные перевязочные материалы содержат в своём составе антисептические вещества, которые обладают свойством выделяться в окружающую среду и обеспечивать гибель условно-патогенных микроорганизмов. В работе приведены результаты исследования противомикробных свойств современных перевязочных материалов, которые содержат декаметоксин (ДКМ), хлоргексидин, фурагин. Установлено, что штаммы *Staphylococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.* сохраняют высокую чувствительность к ДКМ в перевязочных материалах по сравнению с текстильными материалами с хлоргексидином, фурагином. Авторы работы изучили фармакокинетику высвобождения антисептика ДКМ из антимикробных перевязочных, пленкообразующих материалов. Доказано, что высвобождение ДКМ из антимикробных материалов проходит в окружающую среду благодаря диффузии и гидролитической деструкции полимеров в водной фазе, которое длится в течение 15 суток.

**Abstract.** Substantiation of antimicrobial dressings use in surgery. Paliy G.K., Nazarchuk O.A., Kulakov O.I., Paliy V.G., Nazarchuk S.A., Paliy D.V., Kordon Y.V., Gonchar O.O. Antimicrobial materials incorporate in their structure modern antiseptics, which have the ability of discharging in the environment and provide death of opportunistic microorganisms. The results of the research of antimicrobial qualities of modern dressings, which include decamethoxine, chlorhexidine digluconate, furagin are shown. It was found that strains of *Staphylococcus spp.*, *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.* are of high sensitivity to decamethoxin in dressing materials in comparison with textile materials, finished with chlorhexidine digluconate, furagin. The kinetics of decamethoxin release from antimicrobial materials is presented in the article. It was proven, that the release of decamethoxin from antimicrobial materials in the environment occurs due to the diffusion and hydrolytic destruction of polymers in aqueous phase, which continues during 15 days.

Профілактика й лікування локальних гнійно-запальних інфекційних уражень залишаються актуальною проблемою. Так, гнійні ускладнення операційної ран реєструють у 33 – 38% випадків.

Основною причиною інфікування ран залишається зростання частоти й розповсюдження збудників внутрішньолікарняних інфекцій. Хірурги мають багатий досвід застосування



різноманітних засобів, матеріалів, способів боротьби з інфекцією. Проте ця проблема залишається не вирішеною остаточно [9, 11]. Запровадження англійським вченим Joseph Lister розчину фенолу було справді новаторським у справі профілактики, лікування ранової інфекції в хірургії. Проте місцеве застосування антисептичних розчинів для промивання, інстиляцій мало лише тимчасовий ефект, не забезпечуючи тривалої протимікробної дії [1, 3, 5, 6, 11]. Сучасні підходи до профілактики, лікування хірургічної інфекції спрямовані на обґрунтування застосування нових медичних технологій, у тому числі антимікробних перев'язувальних медичних матеріалів. Ефективність останніх суттєво залежить від широти спектру, тривалості протимікробної дії [10, 11, 13]. Перспективними залишаються розробка, впровадження антимікробних медичних матеріалів у хірургії, які забезпечують ефективні діючі профілактичні, терапевтичні концентрації антисептиків в інфекційному вогнищі [2, 8, 13]. Нові високоефективні антимікробні перев'язувальні матеріали з ДКМ відповідають сучасним вимогам, мають пролонговані антимікробні властивості. Препарат ДКМ має високу бактерицидну, вірусцидну, фунгіцидну активність, дезінтоксикаційну дію [3].

Мета – обґрунтування застосування антимікробних перев'язувальних матеріалів, що містять ДКМ, та дослідження в динаміці його кінетики вивільнення.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Антимікробну композицію (АМК) використовують для надання текстильним матеріалам медичного призначення пролонгованих антимікробних властивостей. АМК містить антисептичний препарат декаметоксин (0,1 мас. %); натрієву сіль карбоксиметилкрохмалу (КМК), оксиетилцелюлозу (ОЕЦ), полівінілацетатну дисперсію (ПВА), воду [7]. Технологію надання антимікробних властивостей текстильним матеріалам із бавовняної тканини (медична бязь) виконували двованним способом, використовуючи спочатку АМК, у першій ванні протягом 2 хв. обробляли текстильний матеріал полімерною композицією (КМК, ОЕЦ, ПВА), модуль ванни (МВ) 5, плюсували до віджимання 80% рідини, потім перев'язувальний матеріал опускали у другу ванну з ДКМ на 2 хв. МВ – 5, плюсували до віджиму 100% рідини і ступенево висушували.

Визначення антимікробних властивостей перев'язувального матеріалу проводили *in vitro* в порівнянні: з протимікробною активністю медичної бязі, імпрегнованої 0,1% водним

розчином ДКМ; з АМК; з перев'язувальними матеріалами з хлоргексидином біглюконатом (серветка для обробки ран антисептична (САХ), активтекс<sup>®</sup>Х, traumastem biodress disinfect (TBD); з хлоргексидином ацетатом (bactigras<sup>®</sup>); з фурагіном (серветка для обробки ран антисептична з фурагіном (САФ), активтекс<sup>®</sup>Ф); з комбінацією хлоргексидину і фурагіну (активтекс<sup>®</sup>ХФ). В асептичних умовах готували зразки антимікробних перев'язувальних матеріалів (1,0×1,0 см). Досліджувані тест-об'єкти засівали на тверді поживні середовища в чашках Петрі (суспензії клінічних штамів *Staphylococcus spp.* (n 20); *Escherichia spp.* (n 15); *Pseudomonas spp.* (n 10).

Для наближення умов вивчення антимікробної активності перев'язувальних матеріалів до умов ранової поверхні один мл завису добових культур мікроорганізмів наносили на поверхню поживного середовища (1·10<sup>6</sup> КУО/мл). Антимікробну дію оцінювали через 24 год. інкубації в термостаті (t 37°C) за відсутністю росту мікроорганізмів під зразком, розмірами зон затримки росту бактерій навколо шматочків тканини (в мм).

Як правило, між пов'язкою і ранною є гнійне середовище, основою якого є вода. Вивчення вивільнення антимікробних засобів у зовнішню фазу є важливим питанням для оцінки ефективності профілактичної, лікувальної дії перев'язувальних матеріалів. Дослідження кінетики вивільнення ДКМ з полімерної АМК проводили протягом 15 діб у стандартних умовах досліду. Кількість виділеного ДКМ в оточуюче середовище визначали на спектрофотометрії ФОУ (довжина хвилі 540 нм; товщина кювети 10 мм). Вміст ДКМ (мг/мл) розраховували за формулою [5]:

$$C_{ДКМ} = \frac{D_1 \cdot 25 \cdot m_0 \cdot 1}{D_0 \cdot 500 \cdot 0,5 \cdot 25} = \frac{D_1 \cdot m_0}{D_0 \cdot 250},$$

де  $C_{ДКМ}$  – концентрація ДКМ у водній фазі, г/см<sup>3</sup>;  $D_1$  – оптична густина робочого розчину;  $D_0$  – оптична густина розчину робочого стандартного зразка ДКМ;  $m_0$  – маса наважки робочого стандартного зразка ДКМ, г.

Для достовірності результатів дослідження кожну експериментальну точку визначали тричі. Помилка в дослідженнях не перевищувала 5%. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програми STATISTICA 8.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Згідно з одержаними результатами досліджень встановлено високі протимікробні властивості по відношенню до 20 штамів *Staphy*

*lococcus spp.* у перев'язувальних матеріалів, імпрегнованих АМК (табл. 1).

Таблиця 1

**Протимікробна активність перев'язувальних матеріалів для *Staphylococcus spp.* (n 20)**

Перев'язувальні матеріали	Зона затримки росту, мм (M±m)	p
Медична бязь з ДКМ*	24,20 ± 0,37	-
Медична бязь з АМК	32,40 ± 0,51	<0,001
САХ	19,40 ± 0,24	<0,001
Traumastem Biodress Disinfect	19,0 ± 0,32	<0,001
Bactigras®	15,40 ± 0,24	<0,001
Активтекс®Х	21,20 ± 0,37	<0,001
Активтекс®ХФ	22,0 ± 0,32	<0,01
Активтекс®Ф	20,80 ± 0,37	<0,001
САФ	20,40 ± 0,24	<0,001

Примітка: \* - контроль; p – порівняно з контролем; «-» - відсутність ознаки

Визначили достовірні переваги медичної бавовни, обробленої АМК, порівняно з іншими антимікробними матеріалами. Досліджені зразки з АМК проявляли протимікробну дію у вигляді зон затримки росту штамів *Staphylococcus spp.* діаметром до 35 мм. Зони затримки росту *Staphylococcus spp.* в присутності медичної бавовни, імпрегнованої лише ДКМ, становили 25 мм.

Вивчення протимікробних властивостей перев'язувальних засобів на основі хлоргексидину біглюконату (активтекс®Х; САХ; ТВД) дозволило встановити низьку активність по відношенню до штамів стафілококів. Зони затримки росту тест-штамів штамів *Staphylococcus spp.* навколо зразків пов'язок з хлоргексидином не перевищували 21,2±0,37 мм. Покращення проти-стафілококової активності реєстрували у перев'язувальних засобів комбінованої дії (активтекс®ХФ). Комбінація хлоргексидину біглюконату і фурагіну (активтекс®ХФ) забезпечувала затримку росту тест-штамів *Staphylococcus spp.* до 22,0 мм. Згідно з одержаними даними, найнижчу мікробіологічну ефективність щодо *Staphylococcus spp.* відмічали у антимікробного

перев'язувального матеріалу на основі хлоргексидину ацетату (bactigras®; зони затримки росту 15,40±0,24 мм; табл. 1).

У дослідженні було встановлено переваги антимікробної активності медичної бязі з АМК по відношенню до 15 штамів кишкової палички порівняно з іншими досліджуваними антимікробними матеріалами (табл. 2).

Встановили відсутність росту у 20 клінічних штамів ешерихій навколо перев'язувального матеріалу з АМК із зоною 26,40±0,32 мм. Перев'язувальні матеріали bactigras® забезпечували зони затримки росту *Escherichia spp.* 13,08±0,20 мм. Зразки матеріалів ТВД затримували ріст ешерихій у зоні до 15 мм, активтекс®Х і САХ у зоні до 14–16 мм. Кращу протимікробну дію по відношенню до клінічних штамів *Escherichia spp.* серед хлоргексидинвмісних перев'язувальних матеріалів мали активтекс®Х (зона 15,60±0,24 мм). Пов'язки активтекс®Ф, активтекс®ХФ мали помірну протимікробну дію на *Escherichia spp.*. Проте їх зони затримки росту (18,40±0,24 мм і 20,20±0,20 мм) були меншими, порівняно з матеріалами з АМК (табл. 2).

Протимікробна активність перев'язувальних матеріалів для *Escherichia spp.* (n 15)

Перев'язувальні матеріали	Зона затримки росту, мм (M±m)	p
Медична бязь з ДКМ*	16,40 ± 0,44	-
Медична бязь з АМК	26,40 ± 0,32	<0,001
САХ	14,40 ± 0,24	<0,01
Traumastem Biodress Disinfect	14,60 ± 0, 24	<0,01
Bactigras®	13,08 ± 0,20	<0,001
Активтекс®Х	15,60 ± 0,24	>0,05
Активтекс®ХФ	20,20 ± 0,20	<0,001
Активтекс®Ф	18,40 ± 0,24	<0,01
САФ	15,40 ± 0,24	>0,05

Примітка: \* - контроль; p – порівняно з контролем; «-» - відсутність ознаки

У роботі дослідили протимікробну активність медичної бязі, імпрегрованої АМК, по відношенню до 10 штамів *Pseudomonas spp.*, про що свідчать зони затримки росту, які сягали 21,80±0,20 мм (табл. 3).

Протимікробна дія в матеріалів з хлоргексидином біглюконатом (САХ, TBD, активтекс®Х), хлоргексидином ацетатом (bactigras®) до *Pseudomonas spp.* статистично достовірно була меншою

(зони затримки росту до 10,80±0, 20 мм), ніж у матеріалів з ДКМ (зони затримки росту до 21,60±0,24 мм; p<0,001). У перев'язувального матеріалу комбінованої дії активтекс®ХФ зони затримки росту *Pseudomonas spp.* становили 16,20±0,20 мм. Перев'язувальні матеріали з фурагіном проявляли низьку активність по відношенню до *Pseudomonas spp.* (табл. 3; p <0,001).

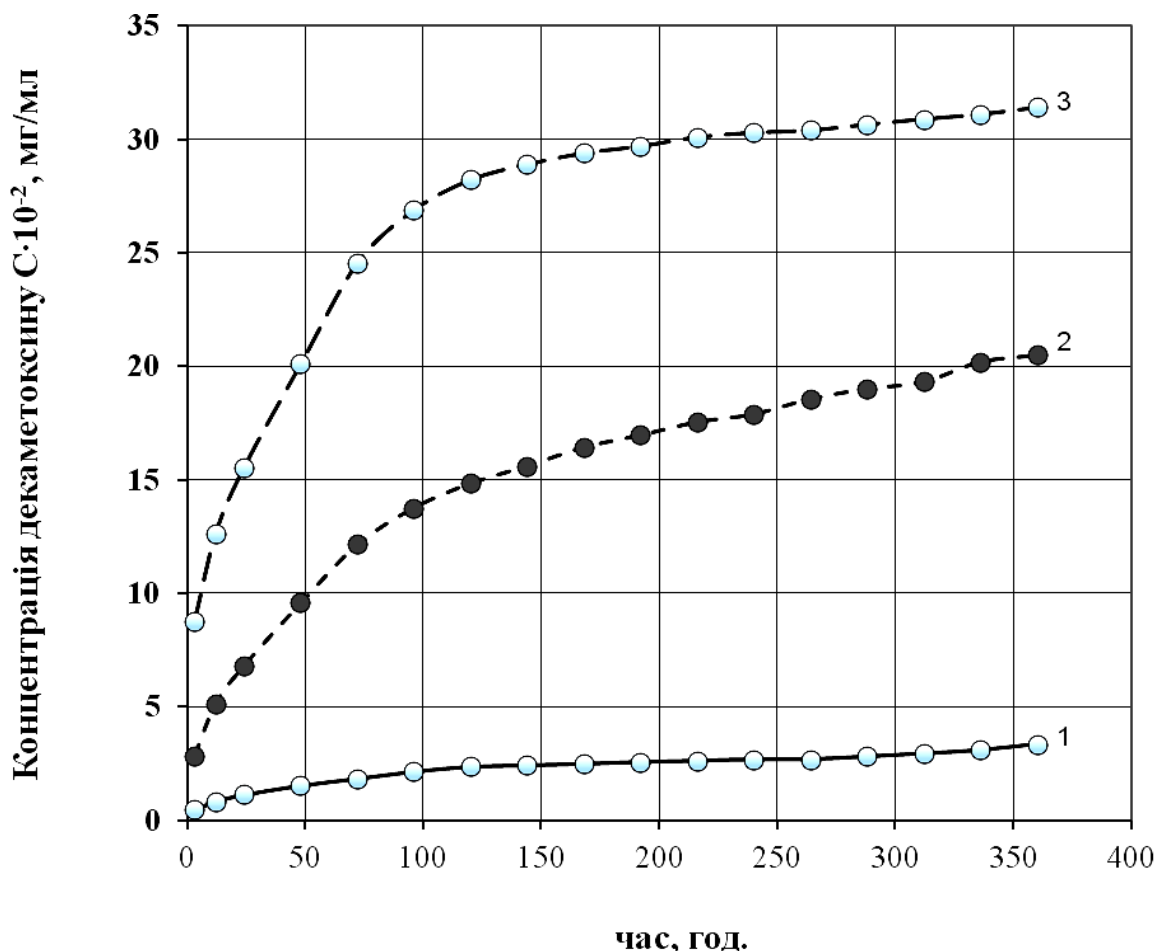
Протимікробна активність перев'язувальних матеріалів для *Pseudomonas spp.* (n 10)

Перев'язувальні матеріали	Зона затримки росту, мм (M±m)	p
Медична бязь з ДКМ*	21,60 ± 0,24	-
Медична бязь з АМК	21,80 ± 0,20	>0,05
САХ	10,0 ± 0	<0,001
Traumastem Biodress Disinfect	10,80 ± 0,20	<0,001
Bactigras®	10,20 ± 0,20	<0,001
Активтекс®Х	10,20 ± 0,20	<0,001
Активтекс®ХФ	16,20 ± 0,20	<0,001
Активтекс®Ф	11,20 ± 0,49	<0,001
САФ	11,0 ± 0,45	<0,001

Примітка: \* - контроль; p – порівняно з контролем; «-» - відсутність ознаки

У результаті дослідження кінетики декаметоксину з антимікробних матеріалів спостерігали

відсутність кінетичних меж, притаманних дифузійному механізму вивільнення антисептика (рис. 1).



**Рис. 1.** Кінетичні криві вивільнення антисептика ДКМ із перев'язувального матеріалу з АМК у водну фазу: 1 – концентрація ДКМ 0,1%; 2 – 0,5%; 3 – 1,0%

Встановлено складний характер кінетики вивільнення ДКМ з полімерної плівки АМК. Його характеризує початкова, нелінійна від часу ділянка і кінцевий відрізок з лінійним зростанням концентрацій (рис. 1).

Кінетика ДКМ починалась з десорбції за дифузійним механізмом (100 год.). При цьому вивільнення антисептика відбувалось стабільно з постійною концентрацією, яка залежала від концентрації препарату. На основі одержаних даних, кінетику вивільнення ДКМ у водну фазу описували за допомогою дифузійно-кінетичного рівняння (1) [4]:

$$\frac{\partial C_{ДКМ}}{\partial \tau} = D_{ДКМ} \frac{\partial^2 C_{ДКМ}}{\partial x^2} + k, \quad (1)$$

де  $D_{ДКМ}$  – ефективний коефіцієнт дифузії ДКМ,  $\text{см}^2/\text{с}$ ;  $k$  – константа гідролітичної деструкції полімерної композиції,  $\text{с}^{-1}$ ;  $x$  – напрям дифузії,  $\text{см}$ ;  $\tau$  – час дифузії,  $\text{с}$ .

Виключивши лінійну частину  $k \cdot \tau$  із значень ординати ( $C_{ДКМ} - k \cdot \tau = m_\tau$ ), рівняння (1) набуває форми другого закону Фіка (2), за яким описували зміну концентрації антисептика у часі і просторі (2) [4]:

$$\frac{\partial C_{ДКМ}}{\partial \tau} = D_{ДКМ} \frac{\partial^2 C_{ДКМ}}{\partial x^2}, \quad (2)$$

Згідно з рівнянням у поверхні розподілу відбувалось вивільнення речовини в результаті

дифузії за градієнтом концентрації, швидкість якої знаходилась у прямій залежності від концентрації ДКМ на текстильному матеріалі.

Спочатку кінетика вивільнення ДКМ мала лінійний характер (відрізок I – дифузійна десорбція ДКМ у водну фазу 4; рис. 2).

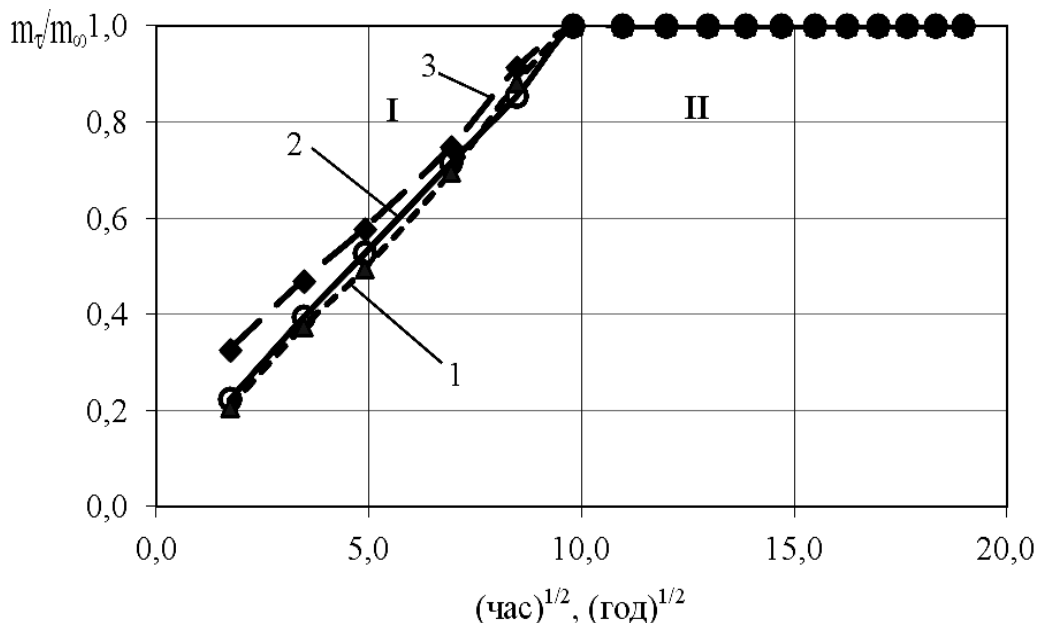


Рис. 2. Характеристика кінетики вивільнення ДКМ з полімерної плівки полімерної АМК у водну фазу: 1-концентрація ДКМ 0,1%; 2- 0,5%; 3-1,0%

У діапазоні концентрацій ДКМ від 0,1 до 1,0% спостерігали однаковий кут нахилу дифузійних кривих, що свідчить про незалежність величини коефіцієнту дифузії від концентрації ДКМ. Відрізок (II) характеризує вивільнення ДКМ як результат гідролітичної деструкції у водній фазі (рис. 2).

Відповідно до кінетичних кривих визначали граничні концентрації ДКМ ( $m_\infty$ ), які вивільнялися у водну фазу протягом дослідження, за допомогою рівняння:

$$C_{ДКМ}(\tau) = m_\tau(\tau) + k\tau, \quad (4)$$

де  $m_\tau(\tau)$  – кількість антисептика ДКМ, який вивільнився за дифузійним механізмом, мг/см<sup>3</sup>;  $k$  – константа гідролітичної деструкції полімерної плівки АМК, мг/см<sup>3</sup>·год.;  $\tau$  – час контакту антимікробного матеріалу з водною фазою, год.

Таким чином, після досягнення граничної концентрації ДКМ у водній фазі за рахунок дифузії ( $m_\infty$ ) деструктивний процес визначав кінетику, рівняння (4) набувало спрощеного вигляду:

$$C_{ДКМ}(\tau) = m_\infty + k\tau, \quad (5)$$

де  $m_\infty$  – гранична кількість ДКМ, яка вивільнилась завдяки дифузії.

Одночасно з дифузійною спостерігали лінійну кінетику вивільнення ДКМ. Причому швидкість його виходу в межах концентрацій антисептика від 0,1 до 1,0% була постійною. Отже, результати дослідження дозволили визначити закономірність кінетики вивільнення ДКМ з антимікробного матеріалу, що має важливе значення для тривалого застосування у хворих цих текстильних матеріалів (профілактика, лікування інфекційних ускладнень).

#### ВИСНОВКИ

1. Антимікробні перев'язувальні матеріали з АМК проявляють високі протимікробні властивості до штамів *Staphylococcus* spp. (32,40±0,51 мм), *Escherichia* spp. (26,40±0,32 мм), *Pseudomonas* spp. (21,80±0,20 мм) та значно перевершують офіційні протимікробні перев'язувальні матеріали на основі хлоргексидину, фурагіну.

2. Антимікробні матеріали з хлоргексидином (САХ, ТВД, активтекс®X, bactigras®) мають недостатню протимікробну дію на штами *Pseudomonas* spp.. Матеріали, що містять фурагін, зовсім не проявляють антимікробної дії на псевдомонади ( $p < 0,001$ ). Контрольоване вивільнення ДКМ з антимікробного текстилю продовжується

протягом 15 діб, що доцільно враховувати в хірургічній практиці. Визначальним у процесі вивільнення ДКМ є поєднання дифузії і деструкції. Антимікробні властивості перев'язу-

вальних матеріалів доцільно постійно використовувати в хірургії в боротьбі за здоров'я людей.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абаев Ю. К. Эффективность антисептиков и значение микрофлоры в процессе раневого заживления / Ю.К. Абаев, Н.Р. Прокопчук, А.А. Адарченко // Детская хирургия.–2008.– № 1.– С. 25–29.
2. Андреев Д. Ю. Современные раневые покрытия / Д.Ю. Андреев, Б.А. Парамонов, А.М. Мухтарова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова.– 2009.– Т. 168, № 4.– С. 109–112.
3. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / Г.К. Палій, Т.О. Ковет, В.Г. Палій [та ін.]. – К.: Здоров'я, 1997. – 201 с.
4. Воробьев А.Ч. Диффузионные задачи в химической кинетике : учеб. пособие / А.Ч. Воробьев. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 2003. – 98 с.
5. Декасан®. Реєстраційне посвідчення № UA / 5364/01/01. Термін дії до 03.01.2017 р.
6. Эффективность антисептического препарата декасану / Г.К. Палій, В.П. Ковальчук, Н.М. Деркач [та ін.] // Biomed. Biosocial Anthropology. – 2010. – N 15.– С. 8–11.
7. Пат. UA, МКП А61 L 15/12 (2006.01). Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією / О.А. Назарчук, В.Г. Палій, О.І. Кулаков, Д.В. Палій

[та ін.], – № u 2012 05692; заявл. 10.05.2012; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.

8. Сучасні погляди на антимікробні перев'язувальні матеріали і нові тенденції їх створення / В.Г. Палій, О.А. Назарчук, Н.С. Поліщук [та ін.] // Вісник Вінниць. нац. мед. ун-ту. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 371–381.

9. Drosu A. Antiseptics on wounds: an area of controversy / A. Drosu, A. Falabella, R.S. Kirsner // Wounds. – 2003. – Vol. 15, N 5. – P. 149-166.

10. Goossens A. New wound dressings: classification, tolerance / A. Goossens, M.-B. Cleenewerck // Eur. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 20, N 1. – P. 24-26.

11. Landis S.J. Chronic wound infection and antimicrobial use / S.J. Landis // Advances Skin Wound Care. – 2008. – Vol. 21, N 11. – P. 531-540.

12. Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: Results in a guinea pig burn model / J.J. Elsner, D. Egozi, Y. Ullmann [et al.] // Burns. – 2011. – Vol. 37. – P. 896-904.

13. Thomas S. A structured approach to the selection of dressings. [Internet] [accessed 2 February 2006]. Available from: <http://www.worldwidewounds.com/1997/july/Thomas-Guide/Dress-Select.html>

### REFERENCES

1. Abaev YuK. [The effectiveness of antiseptics and their value in the process of wound healing]. 2008;1:25–29. Russian.
2. Andreev DYu, Paramonov BA, Mukhtarova AM. [Modern wound dressings]. Vestnik khirurgii. 2009;168;4:109–12. Russian.
3. Paliy GK, Koget TO, Paliy VG. [Antiseptics in prophylaxis and treatment of infection]. Kyiv: Zdorov'ya. 1997:201. Ukrainian.
4. Vorob'ev ACh. [Diffusion tasks in chemical kinetics: study guideline]. Moscow: Izdatelstvo Moskovskogo universiteta. 2003;98. Russian.
5. Dekasan®. [Registration certificate. № UA / 5364/01/01. Validity to 03.01.2017]. Ukrainian.
6. Paliy GK, Koval'chuk VP, Derkach NM. [The effectiveness of antiseptic medicine decasan]. Biomedical and Biosocial Anthropology; 2010;15:8–11. Ukrainian.
7. Nazarchuk OA, Paliy VG, Kulakov OI, Paliy DV, Nazarchuk GG, Polishchuk NS, Vinnitsa N.I. Pyrogov Memorial National Medical University MH of Ukraine, Vinnitsa, assignee [Composition for finishing medical textile materials with antimicrobial qualities and pronged

action]. Ukraine patent UA u 2012 05692; Zayavl. 10.05.2012; Opubl. 12.11.2012; Byul. N 21. Ukrainian.

8. Paliy VG, Nazarchuk OA, Polishchuk NS. [Modern views on antimicrobial dressings materials and new tendencies of their creation] Visnik Vinnits'kogo natsional'nogo medichnogo universitetu; 2011;15(2):371–81. Ukrainian.

9. Drosu A, Falabella A, Kirsner RS. Antiseptics on wounds: an area of controversy. Wounds 2003;15(5):149-66.

10. Goossens A, Cleenewerck M-B. New wound dressings: classification, tolerance. Eur. J. Dermatol. 2010;20(1):24-26.

11. Landis SJ. Chronic wound infection and antimicrobial use. Advances in Skin and Wound Care. 2008;21(11):531-40.

12. Elsner JJ, Egozi D, Ullmann Y, Berdicevsky I, Shefy-Peleg A, Zilberman M. Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: Results in a guinea pig burn model. Burns. 2011;37:896-904.

13. Thomas S. A structured approach to the selection of dressings. [Internet] [accessed 2 February 2006]. Available from: <http://www.worldwidewounds.com/1997/july/Thomas-Guide/Dress-Select.html>

Стаття надійшла до редакції  
02.04.2014

УДК 616.24-002.18-036.22(477)

**Г.Л. Гуменюк**

**ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА САРКОЇДОЗ  
ОРГАНІВ ДИХАННЯ В ПІВДЕННОМУ ТА  
ПІВНІЧНОМУ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ**

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології  
ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»  
вул. М. Амосова, 10, Київ, 03680, Україна  
SI "National institute of Phthisiology and Pulmonology  
named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine"  
M. Amosova str., 10, Kyiv, 03680, Ukraine  
e-mail: gumenyuk@ifp.kiev.ua*

**Ключові слова:** саркоїдоз органів дихання, захворюваність і поширеність в Україні  
**Key words:** epidemiology of sarcoidosis, incidence and prevalence in Ukraine

**Реферат.** Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины. **Гуменюк Г.Л.** Проведено сравнительное изучение заболеваемости и распространенности саркоидоза органов дыхания в южном (АР Крым) и северном (Житомирская область) регионах Украины по данным обращаемости и результатам профилактического рентгенологического обследования в 2011 году. В АР Крым показатель заболеваемости составил 1,08 на 100 000 взрослого населения, показатель распространенности – 4,59 на 100 000. В Житомирской области показатель заболеваемости (2,62 на 100 000) превышал аналогичный в АР Крым в 2,4 раза. Распространенность (7,86 на 100 000) была выше, чем в АР Крым, в 1,5 раза. В связи с тем, что климатический фактор является одним из определяющих в эпидемиологии саркоидоза, показатели заболеваемости и распространенности в южном и северном регионах, с наибольшей вероятностью, можно считать крайними для областей Украины. Это дает основание заключить, что в целом по Украине заболеваемость саркоидозом органов дыхания составляет от 1,1 до 2,6 на 100 000 взрослого населения, а распространенность – от 4,6 до 7,9 на 100 000, что соответствует уровню южноевропейских стран.

**Abstract. Incidence of respiratory tract sarcoidosis in southern and northern regions of Ukraine. Gumenyuk G.L.** We conducted a comparative survey of incidence and prevalence of pulmonary sarcoidosis in Southern (Crimean AR) and Northern (Zhytomyr region) regions of Ukraine by means of analysis of self-referred cases and cases, revealed at prophylactic radiological examination in 2011. The incidence of sarcoidosis in Crimea was 1.08 per 100 000 adult inhabitants; the prevalence was 4,59 per 100 000. In Zhytomyr region the incidence value (2,62 per 100 000) exceeded an equivalent value in Crimea by 2,4 times. The prevalence (7,86 per 100 000) was also higher than in Crimea by 1,7 times. Taking into account a significant impact of climate factor on sarcoidosis epidemiology, the incidence and prevalence of disease in Northern and Southern regions should be considered polar as for the regions of Ukraine. This makes it possible to conclude that mean incidence of sarcoidosis in Ukraine ranges from 1,1 to 2,6 per 100 000 adult population, whereas the prevalence – from 4,6 to 7,9 per 100 000, which is equivalent to the level of Southern European countries.

Саркоїдоз органів дихання є найчастішою нозологічною формою в структурі інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ). У Бельгії саркоїдоз становить 27% всіх випадків ІЗЛ, у Греції – 34,1% [5], у Франції саркоїдоз та ідіопатичний легеневий фіброз разом – більше 50% [4]. З 70-х років минулого сторіччя спостерігається невпинне зростання захворюваності на саркоїдоз та смертності хворих [3, 11, 13].

Захворюваність на саркоїдоз у різних країнах світу варіює від 0,125 до 24,0 нових випадків на 100 000 населення на рік, поширеність – від 1 до 64 на 100 000 населення [2]. Безсумнівний вплив на захворюваність на саркоїдоз має кліматичний фактор – у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності найнижчі, а

в країнах з помірним та холодним кліматом – найвищі. Захворюваність, яка перевищує 10 випадків на 100 000 населення на рік, спостерігається в північноєвропейських країнах – Данії (10,1), Фінляндії (11,4), Норвегії (15,0) та Швеції (24,0) [7, 9, 12].

В Україні до теперішнього часу не проводилися епідеміологічні дослідження стосовно саркоїдозу.

Мета дослідження – провести порівняльне вивчення захворюваності на саркоїдоз органів дихання в південному та північному регіонах України.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Проведене порівняльне вивчення захворюваності й поширеності саркоїдозу органів

дихання в АР Крим та Житомирській області за даними звертань та результатами профілактичного рентгенологічного обстеження в 2011 році. Відомості про нові випадки саркоїдозу були отримані від пульмонологічної, терапевтичної, фтизіатричної служб лікувально-профілактичних закладів районного, міського, обласного та державного рівнів. Оскільки в Україні протягом декількох десятків років склалася практика, згідно з якою вперше виявлені хворі на саркоїдоз органів дихання направляються для уточнення діагнозу та лікування до Національного інституту фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського, отримані дані були доповнені матеріалами аналізу медичної документації консультативної поліклініки Інституту. Робота проводилася під керівництвом проф. В.К. Гаврисяка за участю к. м. н. О.А. Меренкової, О.В. Шадриної, к. м. н. О.А. Беренди, проф. А.І. Ячника. Робота виконана за кошти державного бюджету.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В АР Крим число нових випадків становило 21 (14 жінок та 7 чоловіків, середній вік – 50,3 року). Показник захворюваності – 1,08 на 100 000 дорослого населення. I стадія захворювання діагностована в 9 пацієнтів (42,5%), II стадія – у 10 (47,6%), III стадія – у 2 (9,5%). Загальна кількість хворих з активним саркоїдозом у 2011 році – 89 (53 жінки та 36 чоловіків, середній вік – 50,6 року). Показник поширеності – 4,59 на 100 000. I стадія саркоїдозу спостерігалась у 14 хворих (15,7%), II стадія – у 46 (51,6%), III стадія – у 17 (19%), IV стадія – 12 (13%).

Серед чоловіків найбільша кількість хворих була у віці від 40 до 49 років, у жінок пік захворюваності спостерігався в середньому на 10 років пізніше.

У Житомирській області саркоїдоз органів дихання вперше виявлений у 2011 році в 27 хворих (17 жінок та 10 чоловіків, середній вік – 36,4 року). Показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим в 2,4 разу. Загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становила 81 (43 жінки і 38 чоловіків, середній вік – 40,2 року). Показник поширеності (7,86 на 100 000) був вищим за АР Крим в 1,7 разу.

Значні відмінності рівнів захворюваності та поширеності саркоїдозу в північних та південних регіонах однієї країни відзначені в Ірландії та Данії – країнах, що значно поступаються Україні за розмірами. Так, на північному заході Ірландії захворюваність становить 44,9 на 100 000 [10].

Приблизно аналогічні відмінності відзначені й у Данії [9].

У Житомирській області максимальний рівень захворюваності серед чоловіків у віковій групі 30–39 років. У жінок відзначалося два вікових піки захворюваності, які описані в закордонній літературі. Перший спостерігався в 20–29 років, другий – у віці від 40 до 49 років, при цьому другий пік був вираженішим за перший.

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним з визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному та північному регіонах з більшою вірогідністю можна вважати крайніми для областей України. Це дає нам підставу зробити висновок, що в цілому по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить в середньому від 1,1 до 2,6 на 100 000 дорослого населення, а поширеність – від 4,6 до 7,9 на 100 000, що відповідає рівню південноєвропейських країн. Враховуючи, що доросле населення країни становить приблизно 38 млн осіб, можна припустити, що щорічно в Україні виявляється близько 700 нових випадків саркоїдозу, а загальна кількість хворих з активним саркоїдозом становить приблизно 2500 тис.

Необхідно відзначити, що остання цифра відображає поширеність тільки зареєстрованих випадків саркоїдозу. Це пацієнти, які звернулися за медичною допомогою або виявлені при профілактичному рентгенологічному обстеженні. Випадки безсимптомного перебігу хвороби зі спонтанним одужанням залишаються за межами поля зору лікарів.

### ПІДСУМОК

Результати дослідження підтвердили залежність показників епідеміології саркоїдозу органів дихання від кліматичного фактору зі збільшенням рівня захворюваності й поширеності з півдня на північ. Так, в АР Крим (південний регіон) захворюваність становила 1,08 на 100 000 дорослого населення, поширеність – 4,59 на 100 000. У Житомирській області (північний регіон) показник захворюваності (2,62 на 100 000) перевищував аналогічний в АР Крим у 2,4 разу, показник поширеності (7,86 на 100 000) – 1,7 разу. У перспективі подальших досліджень планується вивчення структури хворих за клінічними формами та стадіями, оцінка результатів лікування за даними ретроспективного дослідження матеріалів амбулаторних карт та історій хвороби за 5-річний період.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бородина Г.Л. Саркоидоз органов дыхания в республике Беларусь / Г.Л. Бородина // Туберкулёз сегодня: материалы VII рос. съезда фтизиатров. – М.: Изд-во БИНОМ, 2003. – С. 340.
2. Визель А.А. Саркоидоз / А.А. Визель // Пульмонология: Национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Media, 2009. – С. 681–695.
3. Duncan M.E. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England / M.E. Duncan, M.J. Goldacre // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, N 1. – P. 38–42.
4. Epidemiology of interstitial lung diseases / D. Valeyre, O. Freynet, G. Dion [et al.] // *Presse Med.* – 2010. – Vol. 39, N 1. – P. 53–59.
5. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece / A. Karakatsani, D. Papakosta, A. Rapti [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103, N 8. – P. 1122–1129.
6. Gillman A. Sarcoidosis in Australia / A. Gillman, C. Streinfort // *Inter. Med.* – 2007. – Vol. 37, N 6. – P. 356–359.
7. Milman N. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1082. Epidemiology and clinical picture / N. Milman, O. Selroos // *Sarcoidosis.* – 1990. – Vol. 7, N 1. – P. 50–57.
8. Roelandt M. Epidemiology of interstitial lung diseases (ILD) in flanders: registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding / M. Roelandt, M. Demedts, W. Callebaut // *Acta Clin. Belg.* – 1995. – Vol. 50, N 5. – P. 260–268.
9. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients / K.E. Byg, N. Milman, S. Hansen [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2003. – Vol. 20, N 1. – P. 46–52.
10. Sarcoidosis in Ireland: regional differences in prevalence and mortality from 1996–2005 / T.T. Nicholson, B.J. Plant, M.T. Henry [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* – 2010. – Vol. 27, N 2. – P. 111–120.
11. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007 / J.J. Swigris, A.L. Olson, T.J. Huie [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, N 11. – P. 1524–1530.
12. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study / A. Pietinalho, Y. Hiraga, Y. Hosoda [et al.] // *Sarcoidosis.* – 1995. – Vol.12, N 1. – P. 61–67.
13. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U. S. Metropolitan population / B.S. Erdal, B.D. Clymer, V.O. Yildiz [et al.] // *Resp. Med.* – 2012. – Vol. 106, N 6. – P. 893–899.

## REFERENCES

1. Borodina GL. [Tuberculosis today: Proceedings of the VII congress of the Russian phthysiologists. Respiratory sarcoidosis in Belarus]. Moscow: Izdatelstvo BINOM. 2003;340. Russian.
2. Chuchalin AG, Vazel AA. [Pulmonology: National guidelines. Sarcoidosis]. Moscow: GEOTAR-Media. 2009;681–695. Russian.
3. Duncan ME, Goldacre MJ. Mortality trends for tuberculosis and sarcoidosis in England. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012;16(1):38–42.
4. Valeyre D, Freynet O, Dion G. Epidemiology of interstitial lung diseases. *Presse Med.* 2010;39(1):53–59.
5. Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A. Epidemiology of interstitial lung disease in Greece. *Respir. Med.* 2009;103(8):1122–9.
6. Gillman A, Streinfort C. Sarcoidosis in Australia. *Intern. Med.* 2007;37(6):356–9.
7. Milman N, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950–1082. Epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis.* 1990;7(1):50–57.
8. Roelandt M, Demedts M, Callebaut W. Epidemiology of interstitial lung diseases (ILD) in flanders: registration by pneumologists in 1992–1994. Working group on ILD, VRGT. Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding. *Acta Clin. Belg.* 1995;50(5):260–8.
9. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2003;20(1):46–52.
10. Nicholson TT, Plant BJ, Henry MT. Sarcoidosis in Ireland: regional differences in prevalence and mortality from 1996–2005. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010;27(2):111–20.
11. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(11):1524–30.
12. Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis.* 1995;12(1):61–67.
13. Erdal BS, Clymer BD, Yildiz VO. Unexpectedly high prevalence of sarcoidosis in a representative U.S. Metropolitan population. *Respir. Med.* 2012;106(6):893–9.

Стаття надійшла до редакції  
24.02.2014

